

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Februar 2001 (01.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/07405 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 401/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07104

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Juli 2000 (24.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 35 771.4 23. Juli 1999 (23.07.1999) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESellschaft
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: STEINMEYER, Andreas; Seeburger
Strasse 6, 13581 Berlin (DE). SCHWARZ, Katja;
Kaiser-Friedrich-Strasse 1, 10585 Berlin (DE). GIESEN,
Claudia; Hakenfelderstrasse 8C, 13587 Berlin (DE).
HABEREY, Martin; Steinstrasse 1, 12169 Berlin (DE).
FÄHNRIch, Marianne; Letteallee 48, 13409 Berlin
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

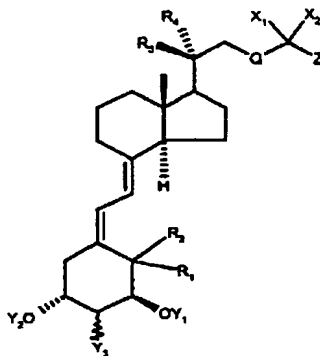
Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NEW VITAMIN D DERIVATIVES WITH CYCLIC SUBSTRUCTURES IN THE SIDE CHAINS, METHOD AND
INTERMEDIATES FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR USE IN THE PREPARATION OF MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE VITAMIN D-DERIVATE MIT CYCLISCHEN SUBSTRUKTUREN IN DEN SEITENKETTEN, VER-
FAHREN UND ZWISCHENPRODUKTE ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIE VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON
ARZNEIMITTELN



(I)

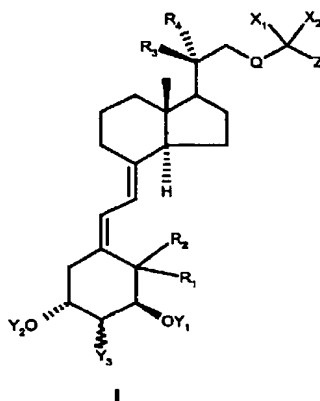
(57) Abstract: The invention relates to vitamin D derivatives of for-
mula (I), to a method for their production, to the intermediates of
said method and to the use of said derivatives in the preparation of
medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Vitamin
D-Derivate der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu ihrer
Herstellung, Zwischenprodukte des Verfahrens sowie die
Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

WO 01/07405 A2

**Neue Vitamin D-Derivate mit cyclischen Substrukturen in den Seitenketten,
Verfahren und Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung
und die Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln**

Die Erfindung betrifft neue Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I



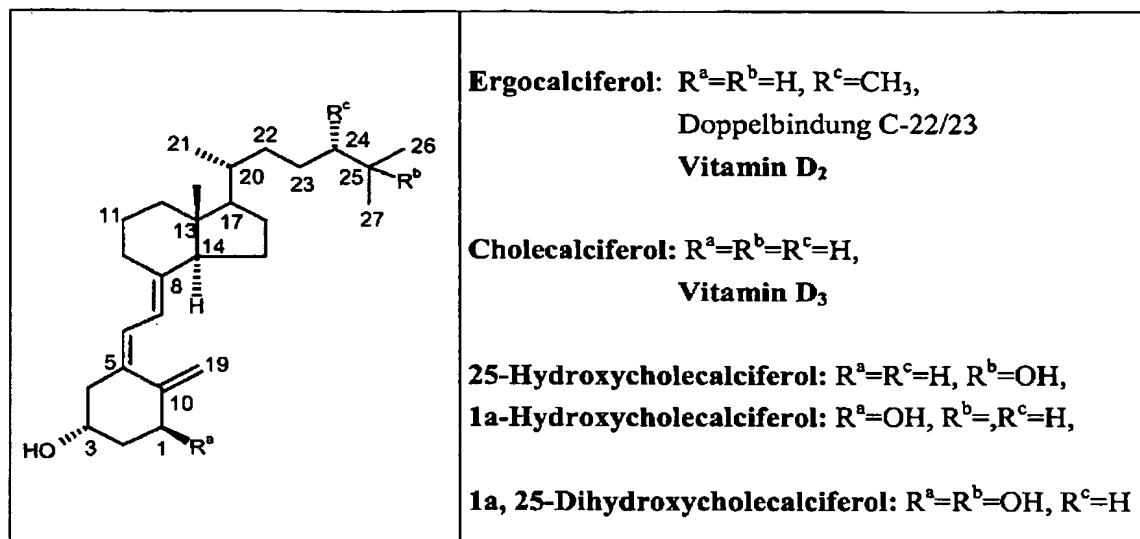
5

Verfahren zur ihrer Herstellung, Zwischenprodukte des Verfahrens sowie die Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Stand der Technik

Die natürlichen Vitamine D₂ und D₃ sind an sich biologisch inaktiv und werden erst nach Hydroxylierung am C-Atom 25 in der Leber und am C-Atom 1 in der Niere in biologisch aktive Metaboliten [1α,25-Dihydroxyvitamin D₃ (Calcitriol) bzw. -D₂] umgewandelt. Die Wirkung der aktiven Metaboliten besteht in der Regulation der Calcium- und Phosphatkonzentration im Serum; sie wirken einem Absinken der Calciumkonzentration entgegen.

tration im Serum entgegen, indem sie die Calciumabsorption im Darm erhöhen und unter bestimmten Umständen die Calciummobilisation aus dem Knochen fördern. Abbildung 1 zeigt die Struktur einiger bekannter Vitamin D-Derivate:



5 Abbildung I

- Neben ihrer ausgeprägten Wirkung auf den Calcium- und Phosphatstoffwechsel besitzen die aktiven Metaboliten von Vitamin D₂ und Vitamin D₃ und seine synthetischen Abkömmlinge eine proliferationshemmende und differenzierungsstimulierende Wirkung
- 10 auf Tumorzellen und normale Zellen, wie zum Beispiel Hautzellen. Weiterhin wurde eine ausgeprägte Wirkung auf Zellen des Immunsystems (Hemmung der Proliferation und Interleukin-2-Synthese von Lymphocyten, Steigerung der Cytotoxizität und Phagocytose in vitro von Monocyten) gefunden, die sich in einer immunmodulatorischen Wirkung äußert. Schließlich wird infolge einer fördernden
- 15 Wirkung auf knochenbildende Zellen eine vermehrte Knochenbildung bei normalen und osteoporotischen Ratten gefunden [R. Bouillon et al. "Short term course of 1,25-(OH)₂D₃ stimulates osteoblasts but not osteoclasts" . *Calc. Tissue Int.* **49**, 168 (1991)]
- Alle Wirkungen werden durch Bindung an den Vitamin D-Rezeptor vermittelt. Infolge der Bindung wird die Aktivität von spezifischen Genen reguliert.
- 20 Bei Anwendung der biologisch aktiven Metaboliten von Vitamin D₂ und D₃ wird eine toxische Wirkung auf den Calciumstoffwechsel hervorgerufen (Hypercalcämie).

Durch strukturelle Manipulationen der Seitenkette können therapeutisch nutzbare Wirkqualitäten von der unerwünschten hypercalcämischen Aktivität abgetrennt werden. Eine geeignete Strukturvariante ist die Einführung einer 24-Hydroxy-Gruppe.

5 In 24-Stellung hydroxylierte 1α -Cholecalciferole gehen bereits aus der DE 25 26 981 hervor. Sie besitzen eine geringere Toxizität als das entsprechende nicht-hydroxylierte 1α -Cholecalciferol. Darüberhinaus sind 24-Hydroxy-Derivate in folgenden Patentanmeldungen beschrieben:

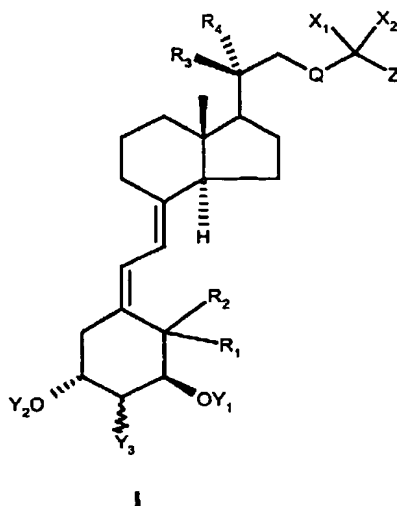
DE 39 33 034, DE 40 03 854 , DE 40 34 730 (?), EP 0 421 561 , EP 0 441 467 , WO 87/00834 , WO 91/12238 .

10 Schließlich werden in der WO 94/07853 an C-24 hydroxylierte 25-Carbonsäure-Derivate von Calcitriol beschrieben, die ein günstigeres Wirkspektrum als Calcitriol aufweisen. Entsprechendes gilt auch für neue Vitamin D-Derivate mit anderen Substituenten an C-25 (WO 97/00242) . Während die Fähigkeit zur Auslösung einer Hypercalcämie deutlich abgeschwächt ist, bleiben die proliferationshemmenden und differenzierungsstimulierenden Wirkungen erhalten. In der Regel führt die Einführung der 24-Hydroxylgruppe
15 jedoch zur metabolischen Destabilisierung der Derivate. Aus diesem Grunde sind diese Verbindungen nur bedingt zur systemischen Applikation geeignet.

20 Es besteht daher Bedarf an neuen Vitamin D-Derivaten, die ein ähnlich günstiges oder verbessertes Wirkspektrum, wie die im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen (insbesondere WO 94/07853 und WO 97/00242) aufweisen, aber durch eine höhere metabolische Stabilität besser zur systemischen Applikation geeignet sind.

Der vorliegenden Patentanmeldung liegt daher die Aufgabe zugrunde, derartige Vitamin D-Derivate zur Verfügung zu stellen. Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt durch
25 die in den Patentansprüchen offenbarten Verbindungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

Y_1 und Y_2 unabhängig voneinander je ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe $-C(O)R_5$ bedeuten,

5 und Y_3 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Gruppe $-OC(O)R_5$ oder eine $-OR_5$ -Gruppe bedeutet,

wobei

R_5 für einen aromatischen Rest mit 5 bis 12-C-Atomen steht, oder für einen aliphatischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_{12} Alkylrest, der gegebenenfalls unterbrochen ist von 1-2 Sauerstoffatomen, 1-2 Schwefelatomen und/oder 1-2 NH-Gruppen und/oder gegebenenfalls substituiert ist durch 1-2 Hydroxygruppen, 1-2 Aminogruppen, 1-2 SH-Gruppen, 1-2 COOH-Gruppen und/oder 1-2 Phenylgruppen,

15 und die Gruppe Y_3 sowohl in der 2α - als auch der epimeren 2β -Situation vorliegen kann,

R_1 und R_2 je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe bedeuten,

20 R_3 und R_4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gemeinsam eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem quartären Kohlen-

- stoffatom 20 einen 3-7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring bedeuten,
- Q eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 X_1 und X_2 gemeinsam ein doppelt gebundenes Ketosauerstoffatom oder unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine -OC(O) R_5 -Gruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten,
- wobei X_1 und X_2 nicht gleichzeitig je eine Hydroxygruppe oder je eine -OC(O) R_5 -Gruppe sein dürfen,
- 10 Z einen carbocyclischen oder heterocyclischen gegebenenfalls aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit 5- oder 6-Ringgliedern oder ein kondensiertes Ringsystem bestehend aus einem 5- und einem 6-gliedrigen Ring oder zwei 6-gliedrigen Ringen, die substituiert sein können durch ein oder mehrere Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, 15 eine oder mehrere Hydroxygruppen, eine oder mehrere COOR₆-Gruppen, eine oder mehrere C₁-C₅-Alkylgruppen, die ihrerseits substituiert sein können durch ein oder mehrere Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, C₁-C₆-Alkoxygruppen und/oder COOR₆-Gruppen, bedeutet, wobei
- 20 R_6 für eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine Phenylgruppe steht,

sowie alle möglichen Epimeren oder Diastereomeren und deren Gemische.

- Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, Zwischenprodukte des Herstellungsverfahrens sowie die Verwendung der 25 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Besonders vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

- Die Gruppe -C(O) R_5 , die für Y_1 und Y_2 definiert ist, kann 1 bis 13 Kohlenstoffatome tragen und leitet sich insbesondere von gesättigten Carbonsäuren ab. Die Reste können 30 cyclisch, acyclisch, geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, carbocyclisch oder heterocyclisch, sein. Bevorzugt leiten sich die Reste von C₁-C₉-Carbonsäuren ab. Beispielsweise seien Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Butansäure, Pentansäure, Pivalinsäure genannt. Besonders bevorzugt können die Gruppen Y_1 und Y_2 unabhängig

voneinander je ein Wasserstoffatom oder eine Acetyl-, Propionyl- oder Pivaloyl-Gruppe bedeuten.

Diese Erläuterung findet auch für die Gruppe $-OC(O)R_5$ Anwendung, die für die Reste Y_3 , X_1 und X_2 definiert ist.

- 5 Die Gruppe Y_3 kann ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Hydroxygruppe, eine OR_5 -Gruppe oder eine $-OC(O)R_5$ -Gruppe bedeuten.

Die Alkoxygruppe Y_3 kann geradkettig oder verzweigt, bevorzugt unsubstituiert und ohne Unterbrechung von Heteroatomen z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, t-Butoxy bedeuten. Die bevorzugte Kettenlänge ist C_1 - C_9 .

- 10 Die Gruppen R_3 und R_4 können unabhängig voneinander je ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl, n-Butyl-, i-Butyl-, t-Butyl-), gemeinsam eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem quartären Kohlenstoffatom 20 einen 3-7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring bedeuten.

- 15 Für R_3 und R_4 gelten die folgenden bevorzugten Kombinationen: $R_3 = H$, $R_4 = \text{Methyl}$ oder $R_3 = \text{Methyl}$, $R_4 = H$; $R_3 = R_4 = \text{Methyl}$; R_3 und R_4 bilden zusammen eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem tertiären Kohlenstoffatom 20 einen Cyclopropylring.

- 20 Der optionale Rest R_5 aus dem für Y_3 , X_1 und X_2 definierten Rest $-OC(O)R_5$ ist ein organischer Rest mit 1 bis 12 C-Atomen, der sich von den entsprechend um ein Kohlenstoffatom längeren Carbonsäuren ableitet. Diese Reste können gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, acyclisch, carbocyclisch oder heterocyclisch sein. Beispiele für den Rest R_5 sind Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl-, Butyl- oder Phenylgruppen. Möglich sind aber auch die Reste der natürlich vorkommenden Aminosäuren.

25 Der bevorzugte Rest R_5 leitet sich von C_1 - bis C_9 -, insbesondere C_2 - bis C_5 -Alkancarbonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure oder Pivaloylsäure ab. Unter den aromatischen Gruppen sind die Phenylgruppe und substituierte Phenylgruppen bevorzugt.

- 30 Die Alkylgruppe R_6 kann geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein und z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl bedeuten.

Die Benzylgruppe und die Phenylgruppe R_6 kann unsubstituiert oder auch durch ein oder mehrere Halogenatom(e), Hydroxygruppe(n), C_1 - C_4 -Alkoxygruppe(n), CF_3 -Gruppe(n) oder Aminogruppe(n) substituiert sein. Bevorzugt wird die unsubstituierte Benzyl- und Phenylgruppe.

- 5 Q soll bevorzugt eine Methylen-, Ethylen- oder Propylengruppe bedeuten.

X_1 und X_2 sollen bevorzugt gemeinsam eine Carbonylgruppe
oder X_1 eine Hydroxylgruppe oder ein Fluoratom und X_2 ein Wasserstoffatom
oder X_1 ein Wasserstoffatom und X_2 eine Hydroxylgruppe oder ein Fluoratom
oder X_1 -OC(O) R_6 -Gruppe und X_2 ein Wasserstoffatom

- 10 oder X_1 ein Wasserstoffatom und X_2 eine -OC(O) R_6 -Gruppe bedeuten.

Die beiden Fälle, in denen $X_1=X_2=OH$ oder $X_1=X_2=O-C(O)R_6$ bedeuten, wurden ausgeschlossen, da sie chemisch nicht sinnvoll sind.

- Z soll bevorzugt einen Phenylring bedeuten, der in ortho-, meta- oder para-Stellung mit einer oder mehreren Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Hydroxy, Fluor-, Chlor-, Brom-,
15 Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Trifluormethylgruppen substituiert ist oder Z soll bevorzugt ein heterocyclisches System wie z.B. einen Furan-, Thiophen-, Pyrazol, Pyrrol-, Oxazol-, Thiazol-, Imidazolring, der an einer oder mehreren beliebigen Position(en) Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppen, die ihrerseits durch Halogen der Hydroxygruppen substituiert sein können, tragen kann und über jedes beliebige C-Atom mit dem Stammsystem verknüpft sein kann, bedeuten oder Z soll bevorzugt ein heterocyclisches kondensiertes System wie z.B. ein Benzofuran, Benzothiophen, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Indol-System bedeuten, das an jeder beliebigen Position Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppen, die ihrerseits durch Halogen der Hydroxygruppen substituiert sein können, tragen kann und über jedes beliebige C-Atom mit dem Stammsystem verknüpft
20 sein kann.
25

Wird der Begriff Halogen verwendet, so ist damit Fluor, Chlor, Brom oder Iod im Zusammenhang mit Substitutionsmustern von Resten und bevorzugt Brom oder Iod als Abgangsgruppe im Verfahren gemeint.

- Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die folgenden
30 Verbindungen ganz besonders bevorzugt:

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

- (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- 5 (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 10 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
- 15 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 20 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- 25 (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
- 30 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- 35 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-Thien-2-yl-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol (7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-Thien-2-yl-24a-

- homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol (7E)-(1R,2S,3R)-24a-Thien-2-yl-1,2,3-trihydroxy-24a-homo-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 5 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-
- 10 trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
- 15 (7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol
(7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol
(7E)-(1R,2S,3R)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-1,2,3-trihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-
- 20 secochola-5,7-dien-24a-on
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(5-Ethylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(5-Ethylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 25 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-[5-(2-Hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-[5-(2-Hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-[5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-
- 30 19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 35 (7E)-(1R,3R)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on

- (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Benzofuran-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Benzofuran-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7E)-(1R,3R)-24a-(Benzofuran-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7E)-(1R,3R)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- (7E)-(1R,3R)-1-(1,3-Dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl)-3-[[4-methoxyphenyl)methoxy]-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
- (7E)-(1R,3R)-1-(1,3-Dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl)-3-hydroxy-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
- (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- (7E)-(1R,2R,3R,24aR)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24a-tetrol
- (7E)-(1R,RS,3R,24aS)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24a-tetrol
- (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Trifluormethylphenyl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Trifluormethylphenyl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-trifluormethylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

- (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 5 (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- 10 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
- 15 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
- (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
- (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
- (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 20 (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- 25 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
- (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Oxazol-4-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- 30 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Oxazol-4-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(oxazol-4-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
- (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 35 (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on

- (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,20*S*,24*aR*)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,20*S*,24*aS*)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- 5 (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,20*S*)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
- (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- 10 (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
- (7*E*)-(1*R*,3*R*,20*S*,24*aR*)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 15 (7*E*)-(1*R*,3*R*,20*S*,24*aS*)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7*E*)-(1*R*,3*R*,20*S*)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,20*S*,24*aR*)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- 20 (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,20*S*,24*aS*)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,20*S*)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
- 25 (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
- 30 (7*E*)-(1*R*,3*R*,20*S*,24*aR*)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7*E*)-(1*R*,3*R*,20*S*,24*aS*)-24a-(Thien-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 35 (7*E*)-(1*R*,3*R*,20*S*)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,20*S*,24*aR*)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol

- (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
- 5 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
- 10 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
- 15 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
- 20 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3-diol
- 25 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3-diol
(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol
(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol
- 30 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 35 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(2,2-Dimethylpropanoyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(2,2-Dimethylpropanoyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(7E)-(1R,3R)-2-Brom-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

- 5 Die erfindungsgemäßen Substanzen besitzen eine deutlich höhere metabolische Stabilität als die strukturell verwandten Verbindungen des Standes der Technik und eignen sich daher in besonderer Weise für systemische Applikationen.

- Gegenüber den strukturell verwandten Verbindungen des Standes der Technik zeichnen sich einige der erfindungsgemäßen Substanzen ferner dadurch aus, daß sie eine starke
10 Wirkung auf die Zelldifferenzierung zeigen, wobei die Wirkung auf den Calciumhaushalt nicht zunimmt.

Andere der erfindungsgemäßen Substanzen dagegen weisen ein antagonistisches oder partialagonistisches Wirkprofil auf, das neue Anwendungen ermöglicht.

15 **Bestimmung der biologischen Aktivität**

- Die Vitamin D-Aktivität der erfindungsgemäßen Substanzen wird mittels des Calcitriol-Rezeptortests bestimmt. Er wird unter Verwendung eines Proteinextraktes aus dem Darm von jungen Schweinen durchgeführt. Rezeptorhaltiger Proteinextrakt wird mit ^3H -Calcitriol (5×10^{-10} mol/l) in einem Reaktionsvolumen von 0,27 ml in Abwesenheit und
20 in Anwesenheit der Prüfsubstanzen für zwei Stunden bei 4°C in einem Teströhrchen inkubiert. Zur Trennung von freiem und rezeptorgebundenem Calcitriol wird eine Charcoal-Dextran-Absorption durchgeführt. Dazu werden 250 µl einer Charcoal-Dextran-Suspension jedem Teströhrchen zugeführt und bei 4°C für 20 Minuten inkubiert. Anschließend werden die Proben bei 10 000 g 5 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wird dekantiert und nach einstündiger Äquilibration in Picofluor 15 TM in einem
25 β-Zähler gemessen.

- Die mit verschiedenen Konzentrationen der Prüfsubstanz sowie der Referenzsubstanz (unmarkiertes Calcitriol) bei konstanter Konzentration der Bezugssubstanz (^3H -Calcitriol) erhaltenen Kompetitionskurven werden in Beziehung zueinander gesetzt und
30 ein Kompetitionsfaktor (KF) ermittelt.

Er ist definiert als Quotient aus den Konzentrationen der jeweiligen Prüfsubstanz und der Referenzsubstanz, die für 50%ige Konkurrenz erforderlich sind:

$$\text{KF} = \frac{\text{Konzentration Prüfsubstanz bei 50\% Konkurrenz}}{\text{Konzentration Referenzsubstanz bei 50\% Konkurrenz}}$$

35

Zur Bestimmung der akuten hypercalcämischen Wirkung verschiedener Calcitriolderivate wird nachfolgend beschriebener Test durchgeführt:

- Die Wirkung von Kontrolle (Lösungsgrundlage), Referenzsubstanz (1,25-Dihydroxyvitamin D₃ = Calcitriol) und Testsubstanz wird jeweils nach einmaliger subcutaner Applikation in Gruppen von 10 gesunden männlichen Ratten (140-170 g) getestet. Die Ratten werden während der Versuchszeit in speziellen Käfigen zur Bestimmung der
- 5 Exkretion von Wasser und Mineralstoffen gehalten. Der Harn wird in 2 Fraktionen (0-16 h und 16-22 h) gesammelt. Eine orale Calciumgabe (0,1 mM Calcium in 6,5% Alpha-Hydroxypropylcellulose, 5 ml/Tier) ersetzt zum Zeitpunkt 16 h die durch Futterentzug fehlende Calciumaufnahme. Zu Versuchsende werden die Tiere durch Dekapitieren getötet und für die Bestimmung der Serum-Calciumwerte entblutet. Für die primäre
- 10 Screen-Untersuchung in vivo wird eine einzelne Standarddosis (200 µg/kg) getestet. Für ausgewählte Substanzen wird das Ergebnis durch Erstellung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung abgesichert.
- Eine hypercalcämische Wirkung zeigt sich in im Vergleich zur Kontrolle erhöhten Serum-Calciumspiegel-Werten.
- 15 Die Signifikanz auftretender Unterschiede zwischen Substanzgruppen und Kontrollen sowie zwischen Testsubstanz und Referenzsubstanz werden mit geeigneten statistischen Verfahren abgesichert. Das Ergebnis wird als Dosisrelation DR (DR = Faktor Testsubstanzdosis/ Referenzsubstanzdosis für vergleichbare Wirkungen) angegeben.
- Die differenzierungsstimulierende Wirkung von Calcitriolanaloga wird ebenfalls quantitativ erfaßt.
- 20 Es ist literaturbekannt [D.J. Mangelsdorf et al., *J. Cell. Biol.* **98**, 391 (1984)], daß die Behandlung humaner Leukämiezellen (Promyelocytenzelllinie HL 60) in vitro mit Calcitriol die Differenzierung der Zellen zu Makrophagen induziert.
- HL 60-Zellen werden in Gewebekulturmedium (RPMI 10% fetales Kälberserum) bei
- 25 37°C in einer Atmosphäre 5% CO₂ in Luft kultiviert.
- Zur Substanztestung werden die Zellen abzentrifugiert und 2,0 x 10⁵ Zellen/ml in phenolrotfreiem Gewebekulturmedium aufgenommen. Die Testsubstanzen werden in Ethanol gelöst und mit Gewebekulturmedium ohne Phenolrot auf die gewünschte Konzentration verdünnt. Die Verdünnungsstufen werden mit der Zellsuspension in einem
- 30 Verhältnis von 1:10 gemischt und je 100 µl dieser mit Substanz versetzten Zellsuspension in eine Vertiefung einer 96-Loch-Platte pipettiert. Zur Kontrolle wird eine Zellsuspension analog mit dem Lösungsmittel versetzt.
- Nach Inkubation über 96 Stunden bei 37°C in 5% CO₂ in Luft wird in jede Vertiefung der 96-Loch-Platte zu der Zellsuspension 100 µl einer NBT-TPA-Lösung (Nitroblau-
- 35 tetrazolium (NBT), Endkonzentration im Ansatz 1 mg/ml, Tetradecanoylphorbolmyristat-13-acetat (TPA), Endkonzentration im Ansatz 2 x 10⁻⁷ mol/l pipettiert.

Durch Inkubation über 2 Stunden bei 37°C und 5% CO₂ in Luft wird infolge der intrazellulären Sauerstoffradikalfreisetzung, stimuliert durch TPA, in den zu Makrophagen differenzierten Zellen NBT zu unlöslichem Formazan reduziert.

- 5 Zur Beendigung der Reaktion werden die Vertiefungen der 96-Loch-Platte abgesaugt und die Zellen durch Zugabe von Methanol am Plattenboden fixiert und nach Fixation getrocknet. Zur Lösung der gebildeten intrazellulären Formazankristalle werden in jede Vertiefung 100 µl Kaliumhydroxid (2 mol/l) und 100 µl Dimethylsulfoxid pipettiert und 1 Minute ultrabeschallt. Die Konzentration von Formazan wird spektralphotometrisch bei 650 nm gemessen.
- 10 Als Maß für die Differenzierungsinduktion der HL 60-Zellen zu Makrophagen gilt die Konzentration an gebildetem Formazan. Das Ergebnis wird als Dosisrelation (DR = Faktor Testsubstanzdosis/Referenzsubstanzdosis für vergleichbare halbmaximale Wirkungen) angegeben.
- 15 Die Ergebnisse des Calcitriol-Rezeptortests sowie der Bestimmung der Dosisrelation der Differenzierungsinduktion von HL 60-Zellen und der Dosisrelation für Hypercalcämie sind nachfolgend zusammengefaßt:

Beispiele für Testsubstanzen:

- 20 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol **16a**
- (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol **20a**
- (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol **55b**
- 25 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **57**
- (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol **217a**

	KF	DR (HL 60)	DR (Ca)
16a	5	5	>30
20a	3	2	>50
55b	5	8	>100
57	12	2	>350
217a	7	100	>300
Calcitriol	1	1	1

Die aufgeführten Verbindungen zeigen neben einer beträchtlichen Affinität zum Vitamin D-Rezeptor deutliche zelldifferenzierende Aktivität.

- 5 Die Induktion einer Hypercalcämie erfolgt dagegen durchweg erst bei sehr viel höheren Dosen als bei Calcitriol.

- Durch die verminderte Eigenschaft, eine Hypercalcämie auszulösen sowie die hohe metabolische Stabilität, eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen in besonderer Weise zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Erkrankungen, die durch eine Hyperproliferation und fehlende Zelldifferenzierung gekennzeichnet sind.
- 10 Dazu zählen zum Beispiel hyperproliferative Erkrankungen der Haut (Psoriasis, Pityriasis subia pilasis, Akne, Ichthyosis) und Pruritus sowie Tumorerkrankungen und Präkanzerosen (zum Beispiel Darmtumoren, Mammakarzinom, Lungentumoren, Prostatakarzinom, Leukämien, T-Zell-Lymphome, Melanome, Betazell Karzinom, Squamous
- 15 Carcinoma, aktinische Keratosen, Cervixdysplasien, metastasierende Tumore jeglicher Art).

- Auch zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch eine Störung des Gleichgewichts des Immunsystems gekennzeichnet sind, eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen. Hierzu zählen Ekzeme und Erkrankungen des atopischen Formen-
- 20 kreises und entzündliche Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Atemwegserkrankungen z.B. Asthma) sowie Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ I, Myasthenia gravis, Lupus erythematodes, Sklerodermie, bullöse Hauterkrankungen (Pemphigus, Pemphigoid), weiterhin Abstoßungsreaktionen bei

autologen, allogenen oder xenogenen Transplantaten sowie AIDS. Bei all diesen Erkrankungen können die neuen Verbindung der allgemeinen Formel I auch vorteilhaft mit anderen immunsuppressiv wirksamen Stoffen wie Cyclosporin A, FK 506, Rapamycin und Anti-CD 4-Antikörpern kombiniert werden.

- 5 Ebenso sind die Substanzen geeignet zur Therapie von sekundärem Hyperparathyreoidismus und renaler Osteodystrophie infolge der Eigenschaft von Calcitriolen, die Parathormonsynthese zu senken.

Aufgrund der Präsenz des Vitamin D-Rezeptor in den insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse eignen sich die Substanzen durch Erhöhung der Insulinsekretion zur

- 10 Therapie des Diabetes mellitus Typ II.

Weiterhin wurde überraschenderweise gefunden, daß durch topische Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Haut von Mäusen, Ratten und Meerschweinchen eine vermehrte Hautrötung und Zunahme der Epidermisdicke induziert werden kann. Die Zunahme der Hautrötung wird anhand der Erhöhung des mit einem Farbmeß-

15 gerät quantifizierbaren Rotwertes der Hautoberfläche ermittelt. Der Rotwert ist nach dreimaliger Substanzapplikation (Dosis 0,003%) im Abstand von 24 Stunden typischerweise um das 1,5-fache erhöht. Die Zunahme der Epidermisdicke wird im histologischen Präparat quantifiziert. Sie ist typischerweise um das 2,5-fache erhöht. Die Anzahl der proliferierenden Epidermiszellen (Zellen in der S-Phase des Zellcyclus) wird durchfluß-

20 cytometrisch ermittelt und ist typischerweise um den Faktor 6 erhöht.

Diese Eigenschaften der erfindungsgemäßen Derivate in der Vitamin D-Reihe läßt sie zum therapeutischen Einsatz bei atrophischer Haut, wie sie bei natürlicher Hautalterung infolge erhöhter Lichtexposition oder medikamentös induzierter Hautatrophie durch Behandlung mit Glucocorticoiden auftritt, geeignet erscheinen.

- 25 Darüber hinaus kann die Wundheilung durch topische Applikation mit den neuen Verbindungen beschleunigt werden.

In Zellpopulationen des Haarfollikels, die entscheidend zum Haarwachstum bzw. der Haarzyklusregulation beitragen, konnten Vitamin D₃-Rezeptorproteine nachgewiesen werden [W.E. Stumpf et al. *Cell Tissue Res.* 238, 489 (1984); P. Milde et al., *J. Invest.*

30 *Dermatol.* 97, 230 (1991)]. Außerdem zeigen in vitro-Befunde an isolierten Haarfollikelkeratinozyten einen proliferationsinhibierenden und differenzierungsstimulierenden Einfluß von 1,25-(OH)₂D₃.

- Aus klinischen Beobachtungen ist bekannt, daß die Vitamin D₃-resistente Rachitis häufig mit einer Alopezie einhergeht, die sich im frühen Kindesalter ausprägt. Experimentelle Befunde zeigen, daß die Vitamin D₃-Bindungsstelle des VDR bei dieser Erkrankung mutiert, d. h. defekt ist [K. Kristjansson et al., *J. Clin. Invest.* **92**, 12 (1993)]. Kera-
- 5 tinozyten, die aus den Haarfollikeln dieser Patienten isoliert wurden, reagieren in vitro nicht auf die Zugabe von 1,25-(OH)₂D₃ [S. Arase et al., *J. Dermatol. Science* **2**, 353 (1991)].

Aus diesen Befunden läßt sich eine entscheidende Rolle von 1,25-(OH)₂D₃ auf die Regulation des Haarwachstums ableiten.

- 10 Daher eignen sich diese Analoga besonders zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einem gestörten Haarwachstum einhergehen (androgenetische Alopezie, Alopezia areata/totalis, chemotherapie-induzierte Alopezie), oder zur Unterstützung des physiologischen Haarwachstums ohne die Nebenwirkungen des Calcitriols (insbesondere Hypercalcämie) hervorzurufen.
- 15 Die senile und postmenopausale Osteoporose ist gekennzeichnet durch einen erhöhten Knochenumsatz mit einer insgesamt negativen Bilanz. Aufgrund des Knochenschwundes insbesondere von trabekulärem Knochen kommt es in verstärktem Maße zu Knochenbrüchen. Durch die fördernde Wirkung von Calcitriol sowohl auf die Anzahl als auch die Syntheseleistung von knochenneubildenden Zellen (Osteoblasten) eignen sich
- 20 die erfindungsgemäßen Substanzen zur Therapie und Prophylaxe der senilen und postmenopausalen Osteoporose (EP 0 634 173 A1), der steroidinduzierten Osteoporose sowie zur beschleunigten Einheilung von Gelenkplastiken ohne die Nebenwirkungen des Calcitriols (insbesondere Hypercalcämie) hervorzurufen. Für die Therapie der verschiedenen Formen der Osteoporose können sie vorteilhaft mit Estradiol oder
- 25 anderen Abkömmlingen des Östrogens kombiniert werden.

- Schließlich konnte gezeigt werden, daß Calcitriol die Synthese eines Wachstoffs für Nervenzellen (nerve growth factor) steigert [M.S. Saporito et al. *Brain Res.* **633**, 189 (1994)]. Daher eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems, wie der
- 30 Alzheimerschen Erkrankung und der amyotrophen Lateralsklerose.

Es wurde außerdem gefunden, daß bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel I in HL 60-Zellen überraschenderweise die Wirkung von Calcitriol antagonisieren.

Solche Verbindungen können bei der Therapie von Hypercalcämien eingesetzt werden, wie zum Beispiel bei Hypervitaminose D oder Intoxikation mit Calcitriol und calcitriol-

artig wirksamen Substanzen, oder bei erhöhter extrarenaler Calcitriolsynthese bei granulomatösen Erkrankungen (Sarkoidose, Tuberkulose). Auch paraneoplastische Hypercalcämien (zum Beispiel bei osteolytischen Metastasen und Tumoren mit erhöhter Synthese von Parathormon-related peptide) sowie bei Hypercalcämie bei Hyperparathyreoidismus.

Weiterhin sind Calcitriolantagonisten zur Fertilitätskontrolle einzusetzen. Im Reproduktionstrakt weiblicher und männlicher Tiere wird der Vitamin D-Rezeptor exprimiert. Es ist bekannt, daß die weibliche und männliche Fertilität Vitamin D-defizienter Tiere herabgesetzt ist. Durch kurzfristige Substitution von Calcitriol kann die Reproduktionsleistung erhöht werden. Daher sind Calcitriolantagonisten in der Lage, die weibliche und männliche Fertilität zu beeinflussen.

Da Calcitriol unter bestimmten Bedingungen eine immunsuppressive Wirkung zeigt, sind Calcitriolrezeptorantagonisten auch als Immunstimulantien, z. B. bei Infektabwehrschwäche, AIDS einzusetzen.

Von Calcitriol ist bekannt, daß es das Haarwachstum modulieren kann. Calcitriolantagonisten können daher bei unerwünschtem Haarwachstum, z. B. beim Hirsutismus, therapeutische Verwendung finden.

Eine fördernde Rolle von Vitamin D auf die Bildung von arteriosklerotischen Plaques ist seit langem bekannt. In solchen Gefäßläsionen wird ein Calcitriol-reguliertes Protein, das Osteopontin, vermehrt gefunden, dem eine Rolle bei der Gefäßverkalkung zugeschrieben wird [R. Eisenstein et al. *Arch. Path.* 77, 27 (1964), L.A. Fitzpatrick et al. *J. Clin. Invest.* 94, 1597 (1994)]. Deshalb eignen sich Calcitriolantagonisten zur Therapie und Prophylaxe aller Erscheinungsformen der Arteriosklerose.

Schließlich eignen sich Calcitriolantagonisten infolge der Eigenschaft von Calcitriol, unspezifische Immunreaktionen von monocytären Zellen zu steigern, zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen insbesondere chronischer Natur, wie rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, und granulomatösen Erkrankungen wie Sarkoidose und anderen Fremdkörperreaktionen.

Für alle aufgezählten therapeutischen Anwendungen gilt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage sind, in den genannten Krankheitsbildern eine therapeutische Wirkung zu erreichen, ohne die Nebenwirkungen des Calcitriols (insbesondere Hypercalcämie) hervorzurufen.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich somit auch auf pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägern enthalten.

- 5 Die Verbindungen können als Lösungen in pharmazeutisch verträglichen Solventien oder als Emulsionen, Suspensionen, oder Dispersionen in geeigneten pharmazeutischen Solventien oder Trägern oder als Pillen, Tabletten oder Kapseln, die in an sich bekannter Weise feste Trägerstoffe enthalten, formuliert werden.

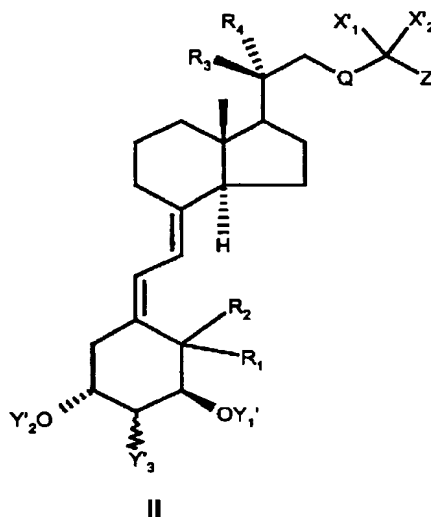
- 10 Für eine topische Anwendung werden die Verbindungen vorteilhafterweise als Cremes oder Salben oder in einer ähnlichen, zur topischen Anwendung geeigneten Arzneimittel-form formuliert. Jede derartige Formulierung kann auch andere pharmazeutisch verträgliche und nichttoxische Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Stabilisatoren, Antioxidan-tien, Bindemittel, Farbstoffe, Emulgatoren oder Geschmackskorrigentien.

- 15 Die Verbindungen werden vorteilhafterweise durch Injektion, intravenöse Infusion in geeigneter steriler Lösungen, als Aerosol über Bronchien und Lunge oder als orale Dosierung über den Ernährungstrakt oder topisch in der Form von Cremes, Salben, Lotions oder geeigneter transdermalen Pflaster appliziert, wie in der EP-A 0 387 077 beschrieben ist.

Die tägliche Dosis liegt bei 0,1 µg/Patient/Tag - 1000 µg/Patient/Tag,
vorzugsweise bei 1,0 µg/Patient/Tag - 500 µg/Patient/Tag.

Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die Herstellung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I erfolgt erfindungsgemäß aus einer Verbindung der allgemeinen Formel II,



- 5 worin Y'_1 und Y'_2 Hydroxyschutzgruppen bedeuten und Y'_3 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine geschützte Hydroxygruppe ist.

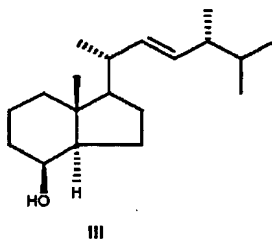
X'_1 , X'_2 und Z' unterscheiden sich von X_1 , X_2 und Z dadurch, daß eventuell vorliegende Hydroxy- oder Ketogruppen in geschützter Form vorliegen können.

- Bei den Schutzgruppen handelt es sich vorzugsweise um alkyl-, aryl- oder gemischt
 10 alkylarylsubstituierte Silylgruppen, z.B. die Trimethylsilyl- (TMS), Triethylsilyl- (TES),
tert.-Butyldimethylsilyl- (TBDMS), *tert.*-Butyldiphenylsilyl- (TBDPS) oder Triisopropylsilylgruppen (TIPS) oder eine andere gängige Hydroxyschutzgruppe (Trimethylsilylethoxymethyl-, Methoxymethyl-, Methoxyethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydrofuranyl- Tetrahydropyranyl-Gruppen) sowie Acetyl-, Propionyl- oder Pivaloyl-
 15 gruppen, für die Ketogruppen handelt es sich vorzugsweise um Ketale (1,3-Dioxolane, 1,3-Dioxane, Dialkoxyketale), (siehe T.W. Greene, P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991).

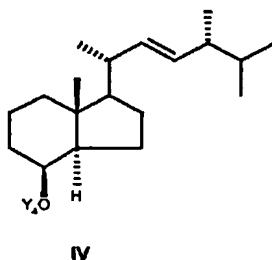
- Durch gleichzeitige oder sukzessive Abspaltung der Hydroxy- sowie Ketoschutzgruppen
 und gegebenenfalls durch partielle, sukzessive oder vollständige Veresterung der freien
 20 Hydroxylgruppen wird die Verbindung der allgemeinen Formel II in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt.

- Im Falle der Silylschutzgruppen oder der Trimethylsilylethoxymethylgruppe werden zu deren Abspaltung Tetrabutylammoniumfluorid, Fluorwasserstoffsäure oder Fluorwasserstoffsäure/Pyridin oder saure Ionentauscher verwendet. Im Falle von Ethergruppen (Methoxymethyl-, Methoxyethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranylether) und Ketalen werden diese unter katalytischer Einwirkung von Säure, beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, Pyridinium-p-toluolsulfonat, Essigsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder einem sauren Ionenaustauscher abgespalten. Estergruppen werden hingegen im basischen Milieu (Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid in Wasser, Ethanol, Methanol oder Gemischen dieser Lösungsmittel) hydrolysiert.
- 10 Die Veresterung der freien Hydroxygruppen kann falls gewünscht nach gängigen Verfahren mit den entsprechenden Carbonsäurechloriden, -bromiden oder -anhydriden erfolgen.

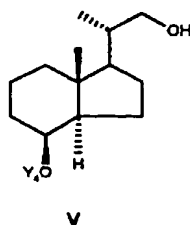
- Die Herstellung der Ausgangsverbindungen für die allgemeine Formel II, in denen Q mindestens eine Ethylengruppe bedeutet, geht je nach letztendlich gewünschtem Substitutionsmuster in der 20-Position von verschiedenen Startverbindungen aus. Für die Verbindungen mit natürlicher Konfiguration an C-20 verwendet man das bekannte CD-Fragment III als Ausgangsmaterial [H.H. Inhoffen, G. Quinkert, S. Schütz, G. Friedrich, E. Tober *Chem. Ber.* **91**, 781-791 (1958)].



- 20 Durch Einführung einer Schutzgruppe gelangt man zur Verbindung der allgemeinen Formel IV,

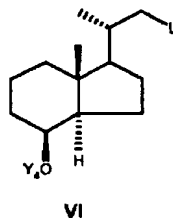


wobei Y₄ unter anderem eine trialkylsubstituierte oder eine gemischt arylalkylsubstituierte Silylgruppe oder eine Tetrapyranyl- oder Tetrafuranylgruppe bedeuten kann. Ozonolytische Spaltung der Seitenkettendoppelbindung gefolgt von reduktiver Aufarbeitung (z.B. Natriumborhydrid) ergibt die Verbindung der allgemeinen Formel V.



5

Die freie Hydroxygruppe kann nun in eine Fluchtgruppe überführt werden, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel VI entsteht,



10 für die gilt, daß L für eine beliebige Fluchtgruppe insbesondere für ein Halogenatom (Fluor, Chlor, Brom, Iod) oder ein Mesylat, Tosylat, Triflat oder Nonaflat steht.

Die Verbindung der Formel VI eröffnet über den unten beschriebenen Propargylalkohol VII und die Überführung in den Alkohol VIII und Oxidation zum Aldehyd IX einen neuen bisher nicht bekannten Zugang zum weiter unten beschriebenen Keton XIII, das ein wichtiges Ausgangsmaterial für die Synthese von Vitamin D-Derivaten nach De Luca darstellt [H.F. DeLuca et al. *Tetrahedron Lett.* 32, 7663 (1991); H.F. DeLuca et al. *J. Med. Chem.* 37, 3730 (1994)].

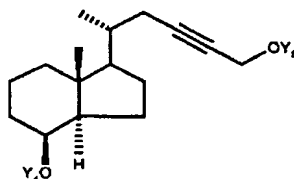
15

Somit betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung des Ketons XIII über die neuen Zwischenstufen der Formeln VII, VIII und IX. Der Syntheseweg läßt sich für eine andere Kettenlänge beliebig abwandeln, indem ein entsprechendes geschütztes Alkinol eingesetzt wird. Exemplarisch wird im folgenden der Syntheseweg für eine Verbindung, in der Q eine Ethylengruppe bedeutet, beschrieben.

20

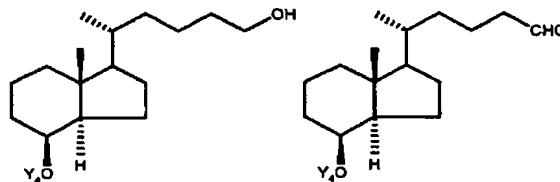
Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel VI mit einem geschützten Propargylalkohol, den man zuvor mit einer Base (z.B. Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Butyl-

lithium, Natriumamid) deprotoniert hat, liefert die Verbindung der allgemeinen Formel VII,



VII

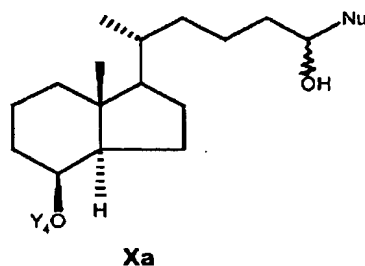
- für die gilt, daß Y₅ eine Tetrahydropyranyl-, eine Benzylgruppe oder eine verwandte Schutzgruppe darstellen soll. Hydrierung der Dreifachbindung und des Benzylethers oder gegebenenfalls gefolgt von Spaltung des Tetrahydropyranylethers unter Säureeinwirkung (p-Toluolsulfonsäure, Pyridinium-p-Toluolsulfonat, Essigsäure, Dimethylaluminiumchlorid, Methylaluminiumdichlorid usw.) ergibt nun die Verbindung der allgemeinen Formel VIII, deren freie Hydroxygruppe mit einem Oxidationsmittel (Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Swern-Bedingungen, Collins-Bedingungen) in den Aldehyd der allgemeinen Formel IX überführt wird.



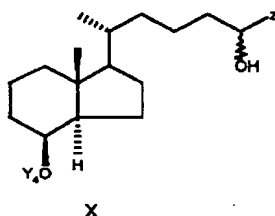
VIII

IX

- Durch Umsetzung mit einem beliebigen Nukleophil Nu, das mit dem Aldehyd zur Reaktion gebracht werden kann, wie z.B. Anionen gegebenenfalls Sauerstoff- oder Schwefelatome enthaltender organischer Reste, gegebenenfalls substituierte, gegebenenfalls an empfindlichen funktionellen Gruppen geschützte, Grignard-Reagenzien oder Lithium-Verbindungen, die nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden können, erhält man eine Verbindung der allgemeinen Formel Xa als Gemisch der diastereomeren Alkohole.



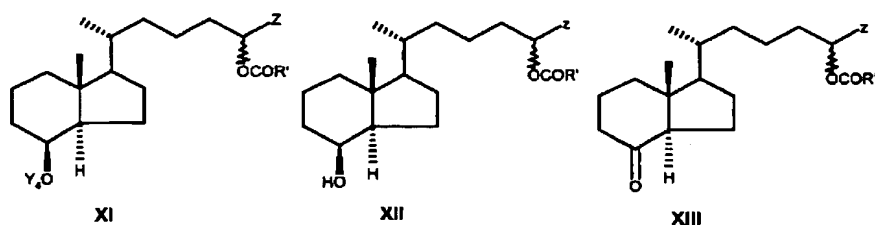
Für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen erhält man durch Umsetzung mit einer nukleophilen Form von Z mit der Bezeichnung Z', bevorzugt mit einer metallierten aromatischen oder heteroaromatischen Verbindung die Verbindung der allgemeinen Formel X



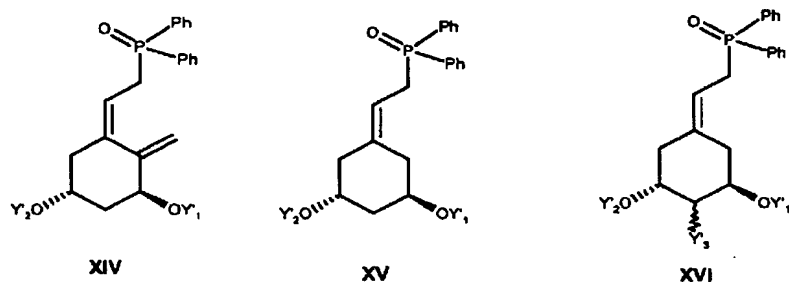
- Z kann jeder der für Z definierten Reste sein, bevorzugt Furan, Thiophen, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol, Pyrrol, Benzofuran, Benzothiophen, Benzoxazol, Benzothiazol, Benzimidazol, Indol oder Phenyl bedeuten, wobei die Ringe einen oder mehrere Substituenten, an beliebigen Positionen, tragen können. Als Substituenten kommen Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine oder mehrere Hydroxygruppen, eine oder mehrere COOR₆-Gruppen, eine oder mehrere C₁-C₅-Alkylgruppen, die ihrerseits substituiert sein können durch ein oder mehrere Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, C₁-C₆-Alkoxygruppen und/oder COOR₆-Gruppen (und R₆ als C₁-C₆-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine Phenylgruppe definiert ist). Die Aromaten werden durch Wasserstoff-Lithiumaustausch, Orthometallierung, Halogen-Lithiumaustausch (Verwendung von *n*-Butyllithium, *s*-Butyllithium, *t*-Butyllithium, Methyllithium) oder Umsetzung der Halogenverbindungen mit Magnesium oder Zink in die metallierten Derivate überführt. Die Anknüpfung an das CD-Fragment erfolgt immer an der metallierten Position mit Ausnahme der Oxazolringe, die durch Umlagerung und Recyclisierung an der 4-Position angreifen [G. Boche et al. *Chem. Ber./Receuil* 130, 1213 (1997)].

- Überführung der freien Hydroxygruppe in Acetat- (R'=Me), Propionat- (R'=Et) oder Pivaloat- (R'=*t*-Bu) Gruppierungen ergibt Verbindungen der allgemeinen Formel XI, die durch Spaltung der Cyclohexanol-Schutzgruppen Y₄ in eine Verbindung der allgemeinen Formel XII überführt wird. Bedeutet Y₄ eine Silylgruppe, so kann deren Abspaltung

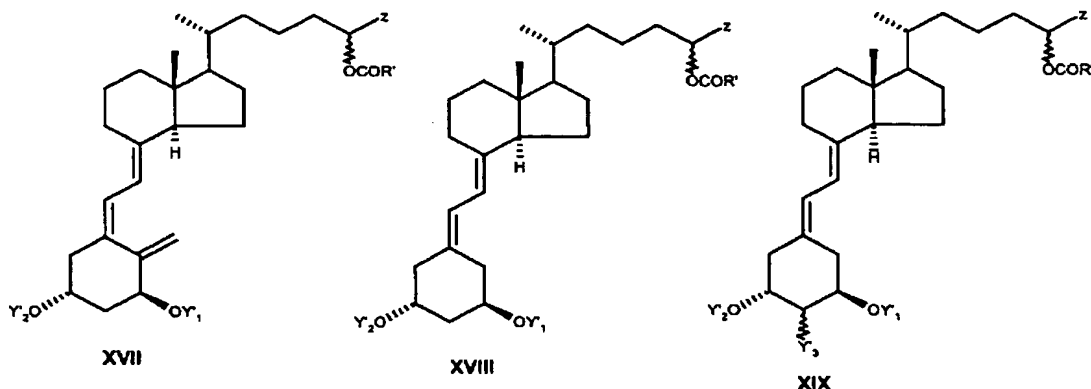
- z.B. unter Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid, Fluorwasserstoff, Fluorwasserstoff/Pyridin-Komplex erfolgen, bedeutet Y_4 hingegen eine Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranylegruppe, so kann deren Spaltung unter sauren Bedingungen vollzogen werden. Anschließende Oxidation der freien Hydroxygruppe mit einem Oxidationsmittel (Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Swern-Bedingungen, Collins-Bedingungen) liefert die Verbindung der allgemeinen Formel XIII.



- Umsetzung des Ketons der allgemeinen Formel XIII mit einem der bekannten Phosphinoxide XIV, XV oder XVI [XIV: M.R. Uskokovic et al. *Tetrahedron Lett.* 33, 7701 (1992), A. Mourino et al. *Tetrahedron Lett.* 38, 4713 (1997), XV: H.F. DeLuca et al. *Tetrahedron Lett.* 32, 7663 (1991), XVI: H.F. DeLuca et al. *J. Med. Chem.* 37, 3730 (1994)],



- wobei Y'_1 und Y'_2 alkyl- oder gemischt arylalkylsubstituierte Silylgruppen darstellen (vorzugsweise *tert.*-Butyldimethylsilyl-, *tert.*-Butyldiphenylsilyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, Triisopropylsilylgruppen) und Y'_3 die entsprechende Silyloxygruppierung bedeutet, liefert die Vitamin D-Systeme der allgemeinen Formeln XVII, XVIII und XIX.

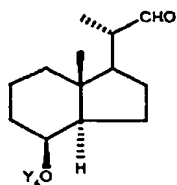


- Die Verbindungen der allgemeinen Formeln **XVII**, **XVIII** und **XIX** stellen Sonderfälle der allgemeinen Formel **II** dar und werden, wie vorstehend beschrieben, in Verbindungen der allgemeinen Formel **I** überführt.

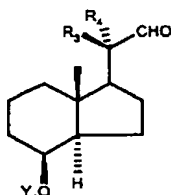
- Insbesondere kann die Hydroxygruppe in Position C-24 in Freiheit gesetzt und mit einem Oxidationsmittel (z.B. Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Collins-Reagenz, Swern-Bedingungen, Mangandioxid) in das korrespondierende Keton überführt werden, das gleichfalls einen Sonderfall der allgemeinen Formel **II** darstellt.
- Die C-24-Alkohole bzw. das C-24-Keton sind unter bekannten Bedingungen in Halogenide oder Dihalogenide überführbar. Ferner besteht die Möglichkeit der reduktiven Entfernung der Hydroxy-, Keto- oder Halogeneinheiten.

Jegliche Manipulationen der funktionellen Gruppen in der Seitenkette können auch auf früheren Stufen vollzogen werden.

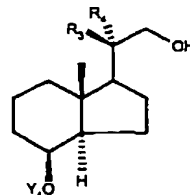
- Für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **II** mit verändertem Substitutionsmuster an C-20 wird der Alkohol der allgemeinen Formel **V** zum Aldehyd der allgemeinen Formel **XX** mit einem Oxidationsmittel (z.B. Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Collins-Reagenz, Swern-Bedingungen, Dess-Martin-Bedingungen) oxidiert. Dieser kann wie beschrieben [DE 42 20 757, 20-epi: M.J. Calverley *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, 1845 (1993)] in Verbindungen der allgemeinen Formel **XXI** überführt werden, in der R_3 und R_4 die schon genannten Bedeutungen haben. Anschließend erfolgt die Reduktion mit einem Reduktionsmittel (z.B. Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid) zum Alkohol der allgemeinen Formel **XXII**, der wie vorstehend beschrieben weiter umgesetzt wird.



XX

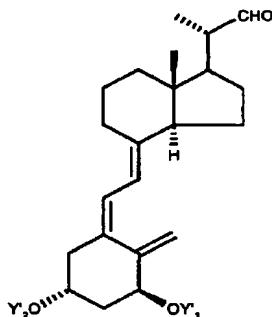


XXI



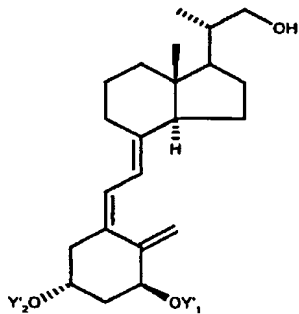
XXII

- Für Verbindungen der allgemeinen Formel II, für die gilt, daß Q eine Methylengruppe ist, geht man vom bekannten Vitamin D-Aldehyd XXIII aus, der wie zuvor beschrieben (DE 196 19 036), an Position 20 modifiziert werden kann. Exemplarisch wird die weitere Umsetzung am Aldehyd mit natürlicher Konfiguration an C-20 beschrieben.

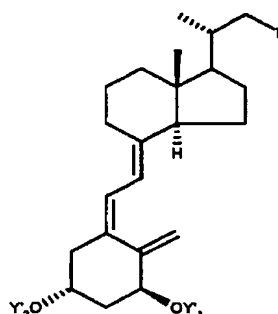


XXIII

- Mit einem Reduktionsmittel (z.B. Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid) erhält man den Alkohol der allgemeinen Formel XXIV, der wie vorstehend beschrieben in eine Fluchtgruppe überführt wird, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel XXV anfällt.



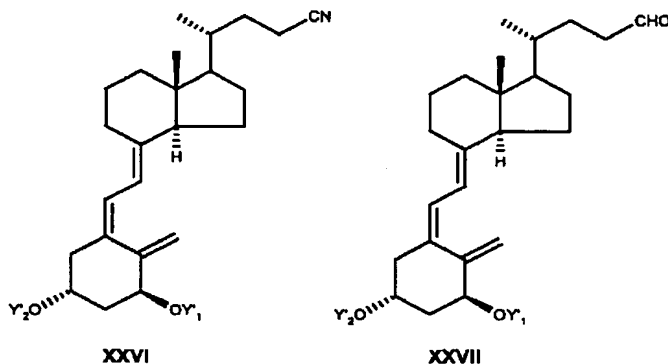
XXIV



XXV

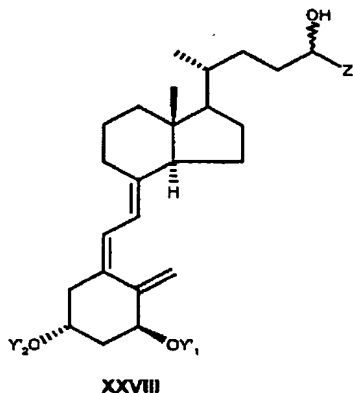
Reaktion der Verbindung der allgemeinen Formel XXV mit dem durch eine Base (z.B. Lithiumdiisopropylamid, Natriumhexamethyldisilazid, Lithiumhexamethyldisilazid,

Kaliumhexamethyldisilazid) deprotonierten Acetonitrils ergibt eine Verbindung der allgemeinen Formel **XXVI**, die durch Reduktion mit einem Reduktionsmittel (z.B. Diisobutylaluminiumhydrid) in eine Verbindung der allgemeinen Formel **XXVII** überführt wird.



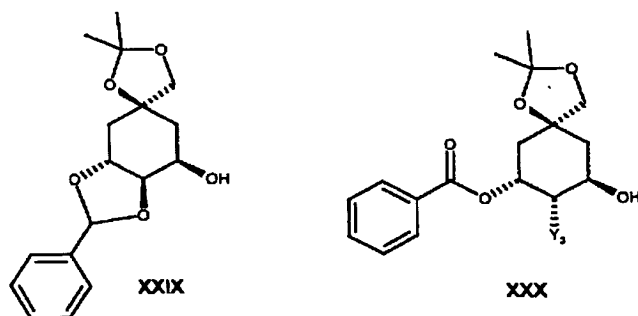
5

Durch Umsetzung mit dem Nukleophil einer carbocyclischen, heterocyclischen, bevorzugt einer metallierten aromatischen oder heteroaromatischen Verbindung erhält man, wie schon vorher gezeigt, Verbindungen der allgemeinen Formel **XXVIII**,

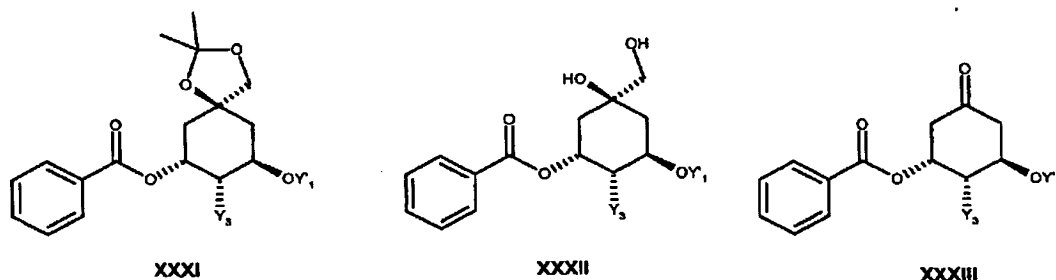


- 10 welche als Spezialfall der allgemeinen Formel **II** zu betrachten sind und wie beschrieben in Verbindungen der allgemeinen Formel **I** zu überführen sind. Insbesondere kann die Hydroxygruppe in Position C-24 mit einem Oxidationsmittel (z.B. Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Collins-Reagenz, Swern-Bedingungen, Mangandioxid) in das korrespondierende Keton überführt werden, das gleichfalls einen
- 15 Sonderfall der allgemeinen Formel **II** darstellt. Die C-24-Alkohole bzw. das C-24-Keton sind unter bekannten Bedingungen in Halogenide oder Dihalogenide überführbar. Ferner besteht die Möglichkeit der reduktiven Entfernung der Hydroxy-, Keto- oder Halogeneinheiten.

- Sollen Verbindungen der allgemeinen Formel I generiert werden, für die gilt Y_3 ist ein Halogenatom (z.B. Fluor-, Chlor- oder Bromatom), so muß ein A-Baustein der allgemeinen Formel XXX, wobei Y_3 die oben genannte Bedeutung haben soll, aus dem literaturbekannten Cyclohexan-Derivat XXIX [J.-L. Montchamp, J.W. Frost *J. Am. Chem. Soc.* 113, 6296 (1991)] durch Hanessian-Reaktion synthetisiert werden.



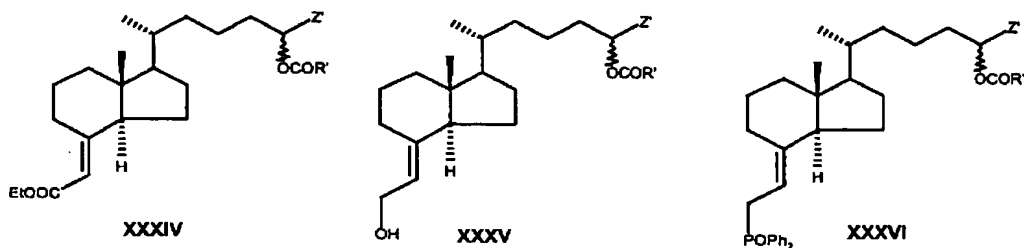
- Einführung einer Schutzgruppe für die freie Hydroxygruppe ergibt die Verbindung der allgemeinen Formel XXXI, die im sauren Milieu wie üblich in das Diol XXXII und durch anschließende Diolsplaltung (Natriumperodat, Periodsäure) in das Keton XXXIII überführt wird, wobei die Definitionen für Y'_1 und Y_3 schon angegeben wurden.



- Zum Aufbau des Vitamin D-Systems wird für $Y_3 = \text{Halogen}$ ein neuer Weg beschritten, der jedoch für alle möglichen Substituenten für Y_3 (auch $Y_3 = \text{ein Wasserstoffatom}$), sowie auch für andere Substitutionsmuster am A-Ring (z.B. statt OY_1 in der 1-Position Halogen, $(CH_2)_n-OH$, oder $(CH_2)_n-O(CO)R_5$ mit $R_5 = \text{aliphatischer } C_1-C_{12} \text{ Alkylrest}$, der gegebenenfalls unterbrochen ist von 1-2 Sauerstoffatomen, 1-2 Schwefelatomen und/oder 1-2 NH-Gruppen und/oder gegebenenfalls substituiert ist durch 1-2 Hydroxygruppen, 1-2 Aminogruppen, 1-2 SH-Gruppen, 1-2 COOH-Gruppen und/oder 1-2 Phenylgruppen, mit $n = 0-4$, oder ein aromatischer Rest mit 5 bis 12-C-Atomen), und auch beliebige Seitenketten in 17-Position mit gegebenenfalls geschützt vorliegenden Hydroxygruppen und/oder Ketogruppen ebenfalls anwendbar ist.

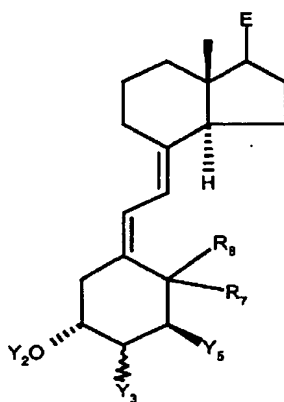
Die Umsetzungen werden hier exemplarisch am Keton der allgemeinen Formel XIII beschrieben, sind aber für andere Seitenkettenvarianten ebenfalls gültig:

- Durch Peterson-Olefinierung (Umsetzung mit Trimethylsilylessigester in Gegenwart einer Base wie z.B. *n*-Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamid) erhält man aus dem
- 5 Keton XIII die Verbindung der allgemeinen Formel XXXIV, deren Estergruppe durch Reduktion mit einem Reduktionsmittel (z.B. Diisobutylaluminiumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid) in den Alkohol der allgemeinen Formel XXXV überführt wird. Die Umwandlung der Hydroxygruppe in ein Diphenylphosphinoxid-Derivat der allgemeinen Formel XXXVI erfolgt nach Standardbedingungen über ein Allylhalogenid
- 10 (Chlorid, Bromid) oder ein intermediäres Tosylat oder Mesylat.



- Die Verknüpfung mit dem Keton der allgemeinen Formel XXXIII ergibt schließlich das
- 15 Vitamin D-System der allgemeinen Formel II mit den schon genannten Definitionen für Y₃. Die Überführung in eine Verbindung der allgemeinen Formel I erfolgt wie vorher beschrieben durch Abspaltung der Schutzgruppen.

Somit ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung auch ein neues Verfahren zur Herstellung von Vitamin D-Derivaten der allgemeinen Formel IIa,



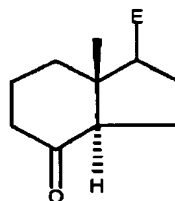
IIa

worin

E jede beliebige Seitenkette bedeutet,

- 5 R_7, R_8 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, oder gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe oder einen Cyclopropylring bedeuten,
- Y_2 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe $-(CO)R_5$ bedeutet,
- Y_3 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Gruppe $-O(CO)R_5$ oder eine OR_5 -Gruppe bedeutet,
- 10 wobei
- R_5 für einen aliphatischen C_1 - C_{12} Alkylrest, der gegebenenfalls unterbrochen ist von 1-2 Sauerstoffatomen, 1-2 Schwefelatomen und/oder 1-2 NH-Gruppen und/oder gegebenenfalls substituiert ist durch 1-2 Hydroxygruppen, 1-2 Aminogruppen, 1-2 SH-Gruppen, 1-2 COOH-Gruppen und/oder 1-2 Phenylgruppen, oder für einen aromatischen Rest mit 5 bis 12-C-Atomen steht,
- 15 Y_5 ein Fluoratom, eine $(CH_2)_n$ -OH Gruppe oder eine $(CH_2)_n$ - $O(CO)R_5$ -Gruppe bedeutet,
- 20 wobei $n = 0$ bis 4 bedeutet.

und gegebenenfalls vorhandene Hydroxygruppen gegebenenfalls geschützt vorliegen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Keton der allgemeinen Formel XIIIc



XIIIc

worin

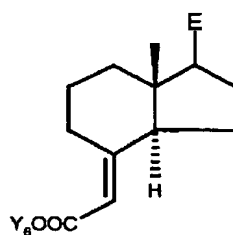
E eine beliebige Seitenkette bedeutet,

und gegebenenfalls vorhandene Ketogruppen und/oder Hydroxygruppen geschützt vor-

5 liegen,

durch Umsetzung mit Trimethylsilylessigester in Gegenwart einer Base wie z.B. n-Butyllitium oder Lithiumaluminiumhydrid oder mit einem geeigneten Wittigreagenz in einem aprotischen Lösungsmittel wie Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan in eine Verbindung der allgemeinen Formel XXXIVc

10

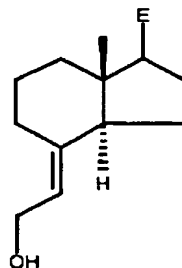


XXXIVc

worin

Y₆ eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe, oder eine Phenylgruppe bedeutet, überführt wird,

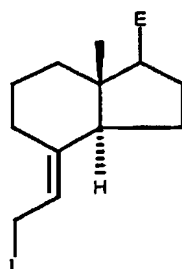
15 die Estergruppe durch Reaktion mit einem Reduktionsmittel wie Dibah, Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder RedAl in Hexan, Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan in den Allylalkohol der allgemeinen Formel XXXVc



XXXVc

überführt wird,
der Allylalkohol in an sich bekannter Weise in eine Verbindung der allgemeinen Formel XXXVc

5

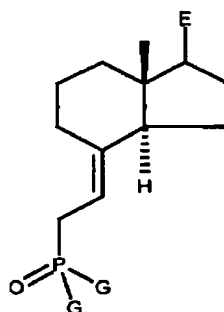


XXXVc

worin

L jede beliebige Abgangsgruppe bedeutet (Halogen, Mesylat, Tosylat, Triflat, Nonaflat),
überführt wird,

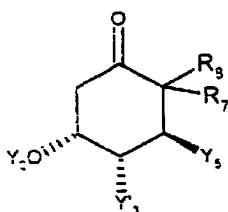
- 10 die isoliert oder gegebenenfalls in situ erzeugt und sofort weiter umgesetzt wird zu einem Wittig Reagenz der allgemeinen Formel XXXVIc,



XXXVIc

worin

- 15 G eine C₁-C₁₀-Alkylgruppe, eine C₁-C₁₀ Alkoxygruppe, einen Phenylrest oder einen Phenoxyrest bedeutet,
das dann anschließend unter bekannten Bedingungen mit einem Keton der allgemeinen Formel XXXIIIc



XXXIIIc

worin

Y₃ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine geschützte Hydroxygruppe, eine Gruppe -O(CO)R₅ oder eine OR₅-Gruppe bedeutet, und Y₅, R₇ und R₈ die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt wird und falls gewünscht, Schutzgruppen abgespalten werden.

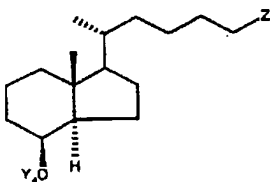
Die Verbindungen der allgemeinen Formel IIa können wie oben beschrieben durch Spaltung der Schutzgruppen in die gewünschten Vitamin D-Derivate überführt werden.

Besonders geeignet ist das erfindungsgemäße Verfahren für die Herstellung von Vitamin D-Derivaten, in denen Y₃ ein Halogenatom bedeutet, es ist jedoch nicht darauf beschränkt.

Die Zusätze "a" zur Bezeichnung der Formeln (z.B. XXXIVa) soll deutlich machen, daß die Bedeutungen der Reste grundsätzlich dieselben sind wie bei der Formel ohne Zusatz "a", aber empfindliche Gruppen geschützt vorliegen.

15

Ein alternativer Weg zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel II, für die gilt, daß X'₁ und X'₂ Wasserstoffatome bedeuten und Q eine Ethylengruppe darstellt geht man vom Alkohol der allgemeinen Formel VIII aus, dessen Hydroxygruppe in eine Fluchtgruppe (z.B. Chlorid, Bromid, Iodid, Tosylat, Mesylat) überführt und mit metallierten aromatischen oder heteroaromatischen Verbindungen umgesetzt wird, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXXVII anfallen,



XXXVII

deren weitere Umsetzung analog den zuvor beschriebenen Verbindungen erfolgen kann.

Die nachstehenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

Beispiele:**Synthese der Ausgangsverbindungen (CD-Aldehyd):**

1. [1R-[1 α [1R*,4S*-(E)],3 α ,4 α ,7 α]]-Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1-(1,4,5-trimethyl-2-hexenyl)-1H-inden 2

- 5 Man legt 12,95 g [1R-[1 α [1R*,4S*-(E)],3 α ,4 α ,7 α]]-Octahydro-7a-methyl-1-(1,4,5-trimethyl-2-hexenyl)-1H-inden-4-ol 1 in 220 ml Dimethylformamid vor [H.H. Inhoffen et al. *Chem. Ber.* 91, 781 (1958)] fügt 5,33 g Imidazol und 10,78 ml Chlortriethylsilan hinzu und rührt 24 h bei Raumtemperatur. Es wird mit Natriumchlorid-Lösung ge-
10 waschen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung ge-
waschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan, wobei man 14,6 g der Titelverbindung 2 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,58 ppm (q, 6H); 0,82 (d, 3H); 0,84 (d, 3H); 0,93 (t, 9H); 0,96 (d, 3H); 0,97 (s, 3H); 0,98 (d, 3H); 4,05 (m, 1H); 5,19 (m, 2H)

15

2. [1R-[1 α (S*),3 α ,4 α ,7 α]]-2-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]-1-propanol 3

- Man löst 14,6 g des Silylethers 2 in 300 ml Dichlormethan und 150 ml Methanol, fügt 14,8 ml Pyridin hinzu und kühlt auf -78°C. Bei dieser Temperatur leitet man Ozon ein,
20 welches durch einen Ozongenerator erzeugt worden ist, bis die Lösung blau gefärbt ist. Das überschüssige Ozon wird durch Sauerstoffdurchleitung ausgetrieben und anschließend wird mit 1,61 g Natriumborhydrid versetzt. Man erwärmt auf Raumtemperatur und gießt dann das Reaktionsgemisch in Dichlormethan. Die organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der
25 Rückstand wird durch Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 10,1 g der Titelverbindung 3 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,57 ppm (q, 6H); 0,92 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 1,02 (d, 3H); 3,38 (dd, 1H); 3,63 (d, 1H); 4,05 (m, 1H)

30

3. [1*R*-[1 α (*S**),3 α β ,4 α ,7 α]]-2-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]propyl-(4-methylbenzensulfonat) 4

Man löst 9,1 g des Alkohols 3 in 135 ml Pyridin, kühlt auf 0°C und gibt dann 7,8 g *p*-Toluolsulfonylchlorid zu. Es wird über Nacht bei 0°C gerührt und anschließend mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung vorsichtig gequenchet. Man extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Solvens im Vakuum. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 13,3 g der Titelverbindung 4 als farbloses Öl erhält.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (q, 6H); 0,87 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 0,97 (d, 3H); 2,47 (s, 3H); 3,80 (dd, 1H); 3,97 (d, 1H); 4,01 (m, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,80 (d, 2H)

4. [1*R*-[1 α (*R**),3 α β ,4 α ,7 α]]-Octahydro-7*a*-methyl-1-[5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-1-methyl-3-pentynyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden 5

15 Man legt 15,4 g Propargyl-THP-Ether in 350 ml Dioxan vor und tropft bei 10-15°C vorsichtig 43,8 ml *n*-Butyllithium (2,5 M in Hexan) zu. Nach einer Stunde tropft man 13,3 g des Tosylates 4 in 100 ml Dioxan hinzu und erhitzt für 48 h zum Sieden. Es wird anschließend mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

20 Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 12,1 g der Titelverbindung 5 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,57 ppm (q, 6H); 0,92 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 1,06 (d, 3H); 3,56 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,29 (d, 2H); 4,83 (m, 1H)

25

5. [1*R*-[1 α (*R**),3 α β ,4 α ,7 α]]-Octahydro-7*a*-methyl-1-[5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-1-methylpentyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden 6

Man löst 12,6 g des Alkins 5 in 250 ml Essigester, setzt 2,2 g Palladium/Kohle (10%) und 5,06 g Natriumhydrogencarbonat hinzu und hydriert unter Normaldruck in einer Hydrierapparatur. Wenn kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird, filtriert man den Ansatz über Celite und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 9,9 g der Titelverbindung 6 als farbloses Öl erhält.

30

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 0,97 (d, 3H); 3,38 (m, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,59 (m, 1H)

5 6. [1*R*-[1α(*R**),3αβ,4α,7αα]]-5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-hexanol 7

Man legt 11,4 g des THP-Ethers 6 in 500 ml Dichlormethan vor und tropft 50 ml Dimethylaluminiumchlorid-Lösung hinzu. Nach 2 h bei Raumtemperatur quencht man mit Isopropanol/Wasser (15:85), gibt Toluol hinzu und rührt über Nacht. Anschließend saugt man über Celite ab und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 6,2 g der Titelverbindung 7 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,90 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 0,96 (d, 3H); 3,64 (m, 2H); 4,02 (m, 1H)

15 7. [1*R*-[1α(*R**),3αβ,4α,7αα]]-5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]hexanal 8

Es werden 8,0 g des Alkohols 7 in 300 ml Dichlormethan gelöst und anschließend setzt man 6,5 g Pyridiniumchlorochromat hinzu. Es wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach setzt man Diethylether zu, filtriert über Celite und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 6,2 g der Titelverbindung 8 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,57 ppm (q, 6H); 0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 0,96 (d, 3H); 4,02 (m, 1H); 9,75 (t, 1H)

Beispiel 1

25 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24*a*-(Oxazol-4-yl)-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24*a*-triol 16*a* und (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24*a*-(Oxazol-4-yl)-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24*a*-triol 16*b*

30 8. Man legt 939 mg Oxazol in 20 ml Tetrahydrofuran vor und kühlt auf -78°C. Anschließend tropft man 5,44 ml *n*-Butyllithium (2,5 M in Hexan) hinzu, rührt 20 min nach und gibt dann 500 mg des Aldehydes 8 in 5 ml Tetrahydrofuran zu. Man rührt über

- Nacht, wobei sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und quencht dann mit Natriumchlorid-Lösung. Es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei
- 5 man 234 mg [1*R*-[1*α*(1*R**),3*α*β,4*α*,7*α*]]-*α*-[4-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]pentyl]oxazol-4-methanol **9** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,57 ppm (q, 6H); 0,86 (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 0,99 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 4,70 (m, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,90 (s, 1H)

- 10 9. Man legt 361 mg des Alkohols **9** in 8 ml Dichlormethan vor, gibt 0,17 ml Triethylamin, 0,12 ml Essigsäureanhydrid und eine Spatelspitze Dimethylaminopyridin hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird Natriumchlorid-Lösung zugegeben, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 296 mg [1*R*-[1*α*(1*R**),3*α*β,4*α*,7*α*]]-5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-(oxazol-4-yl)hexyl-acetat **10** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,57 ppm (q, 6H); 0,86/0,87 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,98 (t, 9H); 2,09 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 5,80 (t, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,86 (s, 1H)

20

10. Man legt 281 mg des Acetates **10** in 10 ml Tetrahydrofuran vor, gibt 1 ml Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend quencht man mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 193 mg [1*R*-[1*α*(1*R**),3*α*β,4*α*,7*α*]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(oxazol-4-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden-4-ol **11** als farbloses Öl erhält.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,88/0,89 ppm (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 4,07 (m, 1H);
- 30 5,80 (t, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,85 (s, 1H)

11. Man legt 193 mg des Alkohols 11 in 8 ml Dichlormethan vor, fügt 160 mg Pyridiniumchlorochromat hinzu und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend verdünnt man mit Diethylether, filtriert über Celite und entfernt das Solvens. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 160 mg [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(oxazol-4-yl)pentyl]octahydro-7 α -methyl-4H-inden-4-on 12 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,61 ppm (s, 3H); 0,91/0,92 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 5,80 (t, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,85 (s, 1H)

12. Man legt 461 mg [2-[(3R-trans)-3,5-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]cyclohexylden]ethyl]diphenylphosphinoxid 13 [H.F. DeLuca et al. *Tetrahedron Lett.* 32, 7663 (1991), A. Mourino et al. *Tetrahedron Lett.* 38, 4713 (1997)] in 8 ml Tetrahydrofuran vor und kühlt auf -78°C. Bei dieser Temperatur gibt man 0,39 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu und rührt 10 min bei -30°C. Danach tropft man 146 mg des Ketons 12 in 4 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Man quencht mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 180 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(Acetyloxy)-1,3-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien 14 als farblosen Schaum erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,06 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,09 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,80 (t, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,87 (s, 1H)

13. Man legt 180 mg des Acetates 14 in 8 ml Methanol vor, gibt 140 mg Kaliumcarbonat zu und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend versetzt man mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 144 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol 15 als farblosen Schaum erhält.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,06 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,91/0,92 (d, 3H); 4,07 (m, 2H); 4,62 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,14 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,82 (s, 1H)

14. Man legt 144 mg des Alkohols 15 in 10 ml Tetrahydrofuran vor, gibt 467 mg Tetra-
butylammoniumfluorid (Hydrat) hinzu und rührt 2 d bei Raumtemperatur. Anschließend
gibt man Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu, extrahiert mit Essigester, wäscht die
organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein.

- 5 Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert und anschlie-
ßend werden über HPLC die Diastereomeren (bzgl. C-24a) getrennt, wobei 25 mg der
Titelverbindung 16a und 34 mg der Titelverbindung 16b als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): 16a: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,98 (m, 1H); 4,03 (m, 1H);
4,62 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,84 (s, 1H)

- 10 16b: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 3,98 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 5,82
(d, 1H); 6,28 (d, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,83 (s, 1H)

Beispiel 2

- 15 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-
1,3,24a-triol 20a und (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-
secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 20b

15. Man legt 257 mg [2-[[[3S-(1Z,3α,5β)]-3,5-Bis[[[(1,1-dimethyl-
ethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-methylencyclohexyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid 17
[M.R. Uskokovic et al. *Tetrahedron Let.* 33, 7701 (1992)] in 6 ml Tetrahydrofuran vor
20 und kühlt auf -78°C. Bei dieser Temperatur gibt man 0,21 ml *n*-Butyllithium-Lösung
(2,5 M in Hexan) zu und rührt 10 min bei -30°C. Danach tropft man 80 mg des Ketons
12 in 4 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Man quencht mit Natriumchlorid-Lö-
sung, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung,
25 trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essig-
ester/Hexan chromatographiert, wobei man 140 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-24a-(Acetyloxy)-
1,3-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-
secochola-5,7,10(19)-trien 18 als farblosen Schaum erhält.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,09
(s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 5,81 (t, 1H); 6,02 (d, 1H);
30 6,23 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,87 (s, 1H)

16. Man behandelt 140 mg des Acetates **18** analog **13**. und erhält 120 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-ol **19** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 5,81 (t, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,88 (s, 1H)

17. Man behandelt 120 mg des Alkohols **19** analog **14**. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 14 mg der Titelverbindung **20a** und 18 mg der Titelverbindung **20b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **20a**: δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,91 (d, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,84 (s, 1H)

20b: δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,85 (s, 1H)

15

Beispiel 3

(7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol **27a** und (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol **27b**

18. Man legt 3,1 ml 2-Bromthiazol in 40 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 13,8 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 2,52 g des Aldehydes **8** in 10 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 2,6 g [1*R*-(1*α*(1*R**),3*α*,4*α*,7*α*)]-*α*-[4-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]pentyl]thiazol-2-methanol **21** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,57 ppm (q, 6H); 0,88 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,97 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 5,01 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,71 (d, 1H)

30

19. Man behandelt 948 mg des Alkohols **21** analog 9. und erhält 824 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-(thiazol-2-yl)hexyl-acetat **22** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (q, 6H); 0,87/0,88 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H);
5 2,14 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,10 (t, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

20. Man behandelt 824 mg des Acetates **22** analog 10. und erhält 583 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden-4-ol **23** als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88/0,89 ppm (d, 3H); 0,93 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 4,07 (m, 1H);
6,10 (t, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

21. Man behandelt 583 mg des Alkohols **23** analog 11. und erhält 514 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 $\alpha\beta$,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-
15 methyl-4*H*-inden-4-on **24** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (s, 3H); 0,91/0,92 (d, 3H); 2,12 (s, 3H); 6,10 (t, 1H);
7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

22. Man setzt 1,39 g des Phosphinoxides **13**, welches mit 1,16 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 460 mg des Ketons **24** analog 12. um
20 und erhält 672 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24*a*-(Acetyloxy)-1,3-bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-(thiazol-2-yl)-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **25** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 2,18
25 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,10 (t, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

23. Man setzt 672 mg des Acetates **25** analog 13. um und erhält 526 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-(thiazol-2-yl)-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24*a*-ol **26** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,87 (s, 18H); 0,92 (d, 3H); 4,07 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,70 (d, 1H)

24. Man behandelt 426 mg des Alkohols **26** analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 134 mg der Titelverbindung **27a** und 149 mg der Titelverbindung **27b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **27a**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,67 (d, 1H)

- 27b**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,67 (d, 1H)

Beispiel 4

(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 29

25. Man legt 100 mg des Alkohols **26** in 6 ml Dichlormethan vor und setzt 378 mg Mangandioxid zu. Es wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend über Celite filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand an Silicagel chromatographiert, wobei 78 mg **(7E)-(1R,3R)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 28** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 4,05 (m, 2H); 5,80 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,97 (d, 1H)

26. Man legt 78 mg des Ketons **28** in 7 ml Methanol/Dichlormethan (9:1) vor, fügt 780 mg aktivierten sauren Dowex-Ionentauscher hinzu und rührt 1 d bei Raumtemperatur. Man filtriert über Celite, wäscht gründlich mit Dichlormethan nach, entfernt das Solvens und chromatographiert den Rückstand an Silicagel, wobei man 43 mg der Titelverbindung **29** als farblosen Schaum erhält.

- ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,97 (d, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,97 (d, 1H)

Beispiel 5

(5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,24*aR*)-24*a*-(Thiazol-2-yl)-24*a*-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24*a*-triol **32a** und (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,24*aS*)-24*a*-(Thiazol-2-yl)-24*a*-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24*a*-triol **32b**

27. Man setzt 309 mg des Phosphinoxides **17**, welches mit 0,25 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 100 mg des Ketons **24** analog **15**. um und erhält 170 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-24*a*-(Acetyloxy)-1,3-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-(thiazol-2-yl)-24*a*-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien **30** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,10 (t, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,83 (d, 1H)

28. Man setzt 170 mg des Acetates **30** analog **13**. um und erhält 149 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-(thiazol-2-yl)-24*a*-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24*a*-ol **31** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,02 (m, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,74 (d, 1H)

29. Man behandelt 101 mg des Alkohols **31** analog **14**. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24*a*) über HPLC 24 mg der Titelverbindung **32a** und 29 mg der Titelverbindung **32b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **32a**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 4,11 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,68 (d, 1H)
32b: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 4,11 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,68 (d, 1H)

Beispiel 6

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on 34

30. Man behandelt 149 mg des Alkohols **31** analog 25. und erhält 127 mg (5Z,7E)-
5 (1S,3R)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on **33** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,00 (d, 1H)

10

31. Man behandelt 21 mg des Ketons **33** analog 26. und erhält 8 mg der Titelverbindung **34** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,94 (d, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,90 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,97 (d, 1H)

15

Beispiel 7

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 41a und **(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 41b**

- 20 32. Man legt 1,3 ml 4-Methylthiazol in 25 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 5,78 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 1,06 g des Aldehydes **8** in 5 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die
25 organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 601 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]pentyl]-4-methylthiazol-2-methanol **35** als farbloses Öl erhält.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,88 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,97 (t, 9H); 2,41 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 4,94 (m, 1H); 6,82 (s, 1H)

33. Man behandelt 601 mg des Alkohols **35** analog 9. und erhält 589 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 α β ,4 α ,7 α]]-5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-(4-methylthiazol-2-yl)hexyl-acetat **36** als farbloses Öl.
- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (q, 6H); 0,85/0,86 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,14 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,02 (t, 1H); 6,81 (s, 1H)
34. Man behandelt 589 mg des Acetates **36** analog 10. und erhält 366 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 α β ,4 α ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(4-methylthiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden-4-ol **37** als farbloses Öl.
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87/0,88 ppm (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,03 (t, 1H); 6,81 (s, 1H)
35. Man behandelt 360 mg des Alkohols **37** analog 11. und erhält 340 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 α β ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(2-methylthiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-4*H*-inden-4-on **38** als farbloses Öl.
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,61 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 6,05 (t, 1H); 6,82 (s, 1H)
- 20 36. Man setzt 329 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,28 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 113 mg des Ketons **38** analog 12. um und erhält 98 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24*a*-(Acetyloxy)-1,3-bis[[(1,1-dimethyl-ethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-(4-methylthiazol-2-yl)-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **39** als farblosen Schaum.
- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 6,04 (t, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,83 (s, 1H)

37. Man setzt 93 mg des Acetates **39** analog **13.** um und erhält 72 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **40** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,82 (s, 1H)

38. Man behandelt 72 mg des Alkohols **40** analog **14.** und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 15 mg der Titelverbindung **41a** und 21 mg der Titelverbindung **41b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **41a**: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 2,36 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,88 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,82 (s, 1H)
41b: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 2,36 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,86 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,83 (s, 1H)

Beispiel 8

(7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **43**

39. Man behandelt 53 mg des Alkohols **40** analog **25.**, wobei 42 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **42** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 2,54 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,23 (s, 1H)

40. Man behandelt 42 mg des Ketons **42** analog **26.**, wobei 13 mg der Titelverbindung **43** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,93 (d, 3H); 2,48 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,23 (s, 1H)

Beispiel 9

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 46a und (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 46b

- 5 41. Man setzt 337 mg des Phosphinoxides 17, welches mit 0,28 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 113 mg des Ketons 38 analog 15. um und erhält 170 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-24a-(Acetyloxy)-1,3-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien 44 als farblosen Schaum.
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,03 (m, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,83 (s, 1H)
- 15 42. Man setzt 170 mg des Acetates 44 analog 13. um und erhält 109 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-ol 45 als farblosen Schaum.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,95 (m, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,83 (s, 1H)
- 20 43. Man behandelt 105 mg des Alkohols 45 analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 30 mg der Titelverbindung 46a und 29 mg der Titelverbindung 46b als farblose Schäume.
- 25 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): 46a: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 2,38 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,88 (dd, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H); 6,81 (s, 1H)
46b: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 2,38 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (dd, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 6,81 (s, 1H)

Beispiel 10

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on 48

44. Man behandelt 48 mg des Alkohols 45 analog 25. und erhält 40 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on 47 als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,95 (d, 3H); 2,52 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,21 (s, 1H)

10

45. Man behandelt 39 mg des Ketons 47 analog 26. und erhält 11 mg der Titelverbindung 48 als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,24 (s, 1H)

15

Beispiel 11

- (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 55a** und **(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 55b**

46. Man legt 0,65 ml Thiophen in 20 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 3,27 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 600 mg des Aldehydes 8 in 3 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 673 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]pentyl]thiophen-2-methanol 49 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,97 (t, 9H); 4,03 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,27 (m, 1H)

47. Man behandelt 673 mg des Alkohols **49** analog 9. und erhält 712 mg [1*R*-
5 [1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-(thien-2-yl)hexyl-acetat **50** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,87/0,88 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,97 (t, 9H); 2,08 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,05 (t, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,27 (m, 1H)

- 10 48. Man behandelt 704 mg des Acetates **50** analog 10. und erhält 412 mg [1*R*-
[1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(thien-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden-4-ol **51** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,87/0,88 ppm (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,03 (t, 1H); 6,97 (m, 1H); 7,07 (m, 1H); 7,28 (m, 1H)

15

49. Man behandelt 407 mg des Alkohols **51** analog 11. und erhält 373 mg [1*R*-
[1α(1*R**),3αβ,7αα]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(thien-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-4*H*-inden-4-on **52** als farbloses Öl.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,62 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,08 (s, 3H); 6,04 (t, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,28 (m, 1H)

- 25 50. Man setzt 329 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,28 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 109 mg des Ketons **52** analog 12. um und erhält 183 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24*a*-(Acetyloxy)-1,3-bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-(thien-2-yl)-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **53** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 6,04 (t, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,29 (m, 1H)

51. Man setzt 178 mg des Acetates **53** analog **13**. um und erhält 138 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **54** als farblosen Schaum.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 4,09 (m, 2H); 4,94 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,28 (m, 1H)

52. Man behandelt 97 mg des Alkohols **54** analog **14**. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 19 mg der Titelverbindung **55a** und 24 mg der Titelverbindung **55b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **55a**: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,87 (dd, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,23 (m, 1H)

41b: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,86 (t, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,97 (m, 2H); 7,22 (m, 1H)

15

Beispiel 12

- 20 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **57**

53. Man behandelt 40 mg des Alkohols **54** analog **25**., wobei 28 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **56** als farbloser Schaum anfallen.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,98 (d, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,14 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

54. Man behandelt 27 mg des Ketons **42** analog **26**., wobei 13 mg der Titelverbindung **57** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,67 (d, 1H)

Beispiel 13

- 5 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 60a und (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 60b

- 10 55. Man setzt 350 mg des Phosphinoxides 17, welches mit 0,29 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 113 mg des Ketons 52 analog 15. um und erhält 93 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-24a-(Acetyloxy)-1,3-bis[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien 58 als farblosen Schaum.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,02 (t, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 7,28 (m, 1H)

56. Man setzt 92 mg des Acetates 58 analog 13. um und erhält 79 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-ol 59 als farblosen Schaum.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,93 (m, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,28 (m, 1H)

- 25 57. Man behandelt 78 mg des Alkohols 59 analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 21 mg der Titelverbindung 60a und 24 mg der Titelverbindung 60b als farblose Schäume.

- ¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): 60a: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 4,86 (dd, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,92 (m, 2H); 7,20 (m, 1H)
- 30 60b: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 4,83 (t, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,92 (m, 2H); 7,20 (m, 1H)

Beispiel 14

(7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-Thien-2-yl-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol 64a und (7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-Thien-2-yl-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol 64b

58. Man legt 405 mg [2-[[3R-(3R,4S,5R)]-3,4,5-Tris[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]cyclo-hexyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid 61a [H.F. DeLuca et al. *J. Med. Chem.* 37, 3730 (1994)] in 6 ml Tetrahydrofuran vor und tropft bei -78°C 0,28 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Bei -30°C gibt man nach 10 min 109 mg des Ketons 52 zu und rührt 1 h bei dieser Temperatur. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Den Rückstand chromatographiert man an Silicagel mit Essigester/Hexan, wobei man 206 mg (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thien-2-yl)-1,2,3-tris[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien 62 als farblosen Schaum erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,02-0,07 ppm (4 x s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 3,64 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,03 (t, 1H); 6,04 (d, 1H); 6,97 (m, 2H); 7,05 (m, 1H)

20

59. Man setzt 205 mg des Acetates 62 analog 13. um und erhält 180 mg (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(Thien-2-yl)-1,2,3-tris[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol 63 als farblosen Schaum.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,02-0,07 ppm (4 x s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,04 (d, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,28 (m, 1H)

60. Man behandelt 134 mg des Alkohols 63 analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 18 mg der Titelverbindung 64a und 25 mg der Titelverbindung 64b als farblose Schäume.

30

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **64a**: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,44 (dd, 1H); 3,72 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,87 (dd, 1H); 5,76 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,93 (m, 2H); 7,22 (m, 1H)
64b: δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 3,46 (dd, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,87 (t, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,93 (m, 2H); 7,21 (m, 1H)

5

Beispiel 15

(7E)-(1R,2S,3R)-24a-Thien-2-yl-1,2,3-trihydroxy-24a-homo-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 66

61. Man behandelt 45 mg des Alkohols **63** analog 25., wobei 38 mg **(7E)-(1R,2S,3R)-24a-(Thien-2-yl)-1,2,3-tris[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 65** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,02-0,07 ppm (4 x s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,90(s, 18H); 0,97 (d, 3H); 3,62 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,06 (d, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,70 (d, 1H)

15

62. Man behandelt 38 mg des Ketons **65** analog 26., wobei 13 mg der Titelverbindung **66** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 3,48 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,69 (d, 1H)

20

Beispiel 16

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 73a und **(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 73b**

63. Man legt 0,79 ml 3-Methylthiophen in 20 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 3,27 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 600 mg des Aldehydes **8** in 3 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit

Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 681 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 α β ,4 α ,7 α]]- α -[4-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]pentyl]-4-methylthiophen-2-methanol **67** als farbloses Öl erhält.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,55 ppm (q, 6H); 0,88 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,23 (s, 3H); 4,03 (m, 1H); 4,83 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,82 (s, 1H)

64. Man behandelt 671 mg des Alkohols **67** analog 9. und erhält 692 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 α β ,4 α ,7 α]]-5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-(4-methylthien-2-yl)hexyl-acetat **68** als farbloses Öl.

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (q, 6H); 0,87/0,88 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,08 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 4,03 (m, 1H); 5,98 (t, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,85 (s, 1H)

- 15 65. Man behandelt 682 mg des Acetates **68** analog 10. und erhält 425 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 α β ,4 α ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(4-methylthien-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden-4-ol **69** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87/0,88 ppm (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 5,98 (t, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,85 (s, 1H)

- 20 66. Man behandelt 415 mg des Alkohols **69** analog 11. und erhält 352 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 α β ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(4-methylthien-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-4*H*-inden-4-on **70** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,62 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 5,97 (t, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,84 (s, 1H)

- 25 67. Man setzt 306 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,26 ml *n*-Butyllithium-Lösung deprotoniert wurde, mit 105 mg des Ketons (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24*a*-(Acetyloxy)-1,3-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-(4-methylthien-2-yl)-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **70** analog 12. um und erhält 166 mg **71** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,84 (s, 1H)

- 5 68. Man setzt 165 mg des Acetates **71** analog **13.** um und erhält 128 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **72** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,25 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 4,85 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,82 (s, 1H)

10

69. Man behandelt 91 mg des Alkohols **72** analog **14.** und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 16 mg der Titelverbindung **73a** und 19 mg der Titelverbindung **73b** als farblose Schäume.

- 15 ¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **73a**: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,91 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,76 (t, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H)
73b: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,78 (t, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H)

20

Beispiel 17

(7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **75**

- 25 70. Man behandelt 36 mg des Alkohols **72** analog **25.**, wobei 30 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **74** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,98 (d, 3H); 2,30 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,52 (s, 1H)

71. Man behandelt 29 mg des Ketons 74 analog 26., wobei 13 mg 75 der Titelverbindung als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,94 (d, 3H); 2,27 (s, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,48 (s, 1H)

5

Beispiel 18

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 78a und (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 78b

- 10 72. Man setzt 316 mg des Phosphinoxides 17, welches mit 0,26 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 106 mg des Ketons 70 analog 15. um und erhält 177 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-24a-(Acetyloxy)-1,3-bis[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien 76 als farblosen Schaum.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 5,98 (t, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,85 (s, 1H)

- 20 73. Man setzt 176 mg des Acetates 76 analog 13. um und erhält 149 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-ol 77 als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,23 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,95 (m, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,82 (s, 1H)

25

74. Man behandelt 103 mg des Alkohols 77 analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 26 mg der Titelverbindung 78a und 27 mg der Titelverbindung 78b als farblose Schäume.

- ¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **78a**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 2,17 (s, 3H); 4,09 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,76 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,84 (s, 1H)
- 78b**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 2,17 (s, 3H); 4,09 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,78 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,84 (s, 1H)

Beispiel 19

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on 80

75. Man behandelt 45 mg des Alkohols **77** analog 25., wobei 20 mg **(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on 79** als farbloser Schaum anfallen.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 2,29 (s, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,52 (s, 1H)

76. Man behandelt 19 mg des Ketons **79** analog 26., wobei 9 mg der Titelverbindung **80** als farbloser Schaum anfallen.

- ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,94 (d, 3H); 2,27 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,98 (d, 1H); 6,36 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,48 (s, 1H)

Beispiel 20

- (7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol 83a** und **(7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol 83b**

77. Man legt 377 mg des Phosphinoxides **61a** in 6 ml Tetrahydrofuran vor und tropft bei -78°C 0,26 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Bei -30°C gibt man nach 10 min 105 mg des Ketons **70** zu und rührt 1 h bei dieser Temperatur. Anschließend wird

mit Natriumchlorid-Lösung gequench, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Den Rückstand chromatographiert man an Silicagel mit Essigester/Hexan, wobei man 174 mg (7*E*)-(1*R*,2*S*,3*R*)-24a-(Acetyloxy)-24a-(4-methylthien-2-yl)-1,2,3-tris[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **81** als farblosen Schaum erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,02-0,07 ppm (4 x s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 5,85 (d, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,05 (d, 1H); 6,82 (s, 2H); 6,84 (s, 1H)

10

78. Man setzt 173 mg des Acetates **81** analog 13. um und erhält 146 mg (7*E*)-(1*R*,2*S*,3*R*)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-1,2,3-tris[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **82** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,02-0,07 ppm (4 x s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,22 (s, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,04 (d, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,80 (s, 1H)

79. Man behandelt 99 mg des Alkohols **82** analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 19 mg der Titelverbindung **83a** und 23 mg der Titelverbindung **83b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **83a**: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 3,45 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,78 (t, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,88 (s, 1H)

83b: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 3,45 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,80 (t, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,89 (s, 1H)

Beispiel 21

(7E)-(1R,2S,3R)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-1,2,3-trihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 85

80. Man behandelt 46 mg des Alkohols **82** analog 25., wobei 41 mg (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-1,2,3-tris[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **84** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,02-0,07 ppm (4 x s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,89 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,05 (d, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,51 (s, 1H)

10

81. Man behandelt 40 mg des Ketons **84** analog 26., wobei 18 mg der Titelverbindung **85** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 2,26 (s, 3H); 3,47 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,50 (s, 1H)

15

Beispiel 22

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(5-Ethylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 92a und **(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(5-Ethylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 92b**

82. Man legt 1,19 ml 2-Ethylthiophen in 20 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 4,2 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 770 mg des Aldehydes **8** in 5 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 773 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-5-Ethyl-α-[4-[octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]pentyl]thiophen-2-methanol **86** als farbloses Öl erhält.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,97 (t, 9H); 1,31 (t, 3H); 2,82 (q, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,81 (m, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,80 (d, 1H)

30

83. Man behandelt 763 mg des Alkohols **86** analog 9. und erhält 745 mg [1R-[1 α (1R*),3 α β ,4 α ,7 α]]-1-(5-Ethylthien-2-yl)-5-[octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]hexyl-acetat **87** als farbloses Öl.
- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,55 ppm (q, 6H); 0,87/0,88 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 1,30 (t, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,82 (q, 2H); 4,03 (m, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,87 (d, 1H)
84. Man behandelt 682 mg des Acetates **87** analog 10. und erhält 287 mg [1R-[1 α (1R*),3 α β ,4 α ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-5-(5-ethylthien-2-yl)-1-methylpentyl]octahydro-7a-methyl-1H-inden-4-ol **88** als farbloses Öl.
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87/0,88 ppm (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 1,31 (t, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,82 (q, 2H); 4,07 (m, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,63 (d, 1H); 6,85 (d, 1H)
85. Man behandelt 142 mg des Alkohols **88** analog 11. und erhält 123 mg [1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-5-(5-ethylthien-2-yl)-1-methylpentyl]octahydro-7a-methyl-4H-inden-4-on **89** als farbloses Öl.
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,62 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 1,30 (t, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,82 (q, 2H); 5,97 (t, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,86 (d, 1H)
- 20
86. Man setzt 347 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,3 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 123 mg des Ketons **89** analog 12. um und erhält 129 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(Acetyloxy)-1,3-bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(5-ethylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **90** als farblosen Schaum.
- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 1,30 (t, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,82 (q, 2H); 4,09 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 5,96 (t, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,86 (d, 1H)

87. Man setzt 129 mg des Acetates **90** analog **13**. um und erhält 98 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(5-ethylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **91** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 1,30 (t, 3H); 2,82 (q, 2H); 4,10 (m, 2H); 4,84 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,63 (d, 1H); 6,80 (d, 1H)

88. Man behandelt 98 mg des Alkohols **91** analog **14**. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 18 mg der Titelverbindung **92a** und 19 mg der Titelverbindung **92b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **92a**: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 1,27 (t, 3H); 2,78 (q, 2H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,75 (t, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,59 (d, 1H); 6,71 (d, 1H)

92b: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 1,27 (t, 3H); 2,78 (q, 2H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,76 (t, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,59 (d, 1H); 6,71 (d, 1H)

Beispiel 23

(7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24a-[5-(2-Hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol **102a** und (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24a-[5-(2-Hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol **102b**

89. Man legt 2,09 ml 5-(2-Hydroxyethyl)-4-methylthiazol **93** in 150 ml Dichlormethan vor, gibt 7,8 ml 2,3-Dihydropyran und 400 mg Pyridinium-p-Toluolsulfonat hinzu und rührt 5 d bei Raumtemperatur. Anschließend setzt man Natriumchlorid-Lösung zu, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 3,8 g 5-[2-[(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]ethyl]-4-methylthiazol **94** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 1,48-1,90 ppm (m, 6H); 2,41 (s, 3H); 3,05 (t, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,56 (dt, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,93 (dt, 1H); 4,61 (m, 1H); 8,54 (s, 1H)

90. Man legt 2,78 g des Thiazols **94** in 25 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 4,9 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 900 mg des Aldehydes **8** in 5 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die
- 5 organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 1,12 g [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]pentyl]-5-[2-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]ethyl]-4-methylthiazol-2-methanol **95** als farbloses Öl erhält.
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,32 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,58 (dt, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,90 (dt, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 4,87 (m, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,80 (d, 1H)
91. Man behandelt 1,12 g des Alkohols **95** analog 9. und erhält 104 mg [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-[5-[2-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]ethyl]-4-methylthiazol-2-yl]hexyl-acetat **96** als farbloses Öl.
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,55 ppm (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,11 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,53 (dt, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,90 (dt, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 5,97 (t, 1H)
- 20 92. Man behandelt 1,04 g des Acetates **96** analog 10. und erhält 540 mg [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(Acetyloxy)-5-[5-[2-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]ethyl]-4-methylthiazol-2-yl]-1-methylpentyl]octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden-4-ol **97** als farbloses Öl.
- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,88/0,89 ppm (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,55 (dt, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,90 (dt, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 5,97 (t, 1H)
- 30 93. Man behandelt 540 mg des Alkohols **97** analog 11. und erhält 498 mg [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,7αα]]-1-[5-(Acetyloxy)-5-[5-[2-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]ethyl]-4-

methylthiazol-2-yl]-1-methylpentyl]octahydro-7a-methyl-4*H*-inden-4-on **98** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,62 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,49 (m 1H); 3,54 (dt, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,90 (dt, 1H); 4,61 (m, 1H); 5,97 (t, 1H)

94. Man setzt 656 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,55 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 300 mg des Ketons **98** analog 12. um und erhält 310 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-[5-[2-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]ethyl]-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl-acetat **99** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,56 (dt, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,90 (dt, 1H); 4,09 (m, 2H); 4,61 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,18 (d, 1H)

15

95. Man setzt 151 mg des Acetates **99** analog 13. um und erhält 104 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-[5-[2-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]ethyl]-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **100** als farblosen Schaum.

20 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,95 (t, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,50 (dt, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,82 (dt, 1H); 4,07 (m, 2H); 4,80 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,17 (d, 1H)

96. Man legt 170 mg des THP-Ethers **100** in 20 ml Dichlormethan vor, gibt bei -25°C 0,41 ml Dimethylaluminiumchlorid-Lösung zu und rührt 1 h nach, wobei sich das Gemisch auf 0°C erwärmt. Anschließend quencht man mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Solvens im Vakuum. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 153 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-[5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **101** als farblosen Schaum erhält.

30

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,92 (t, 2H); 3,26 (t, 2H); 4,08 (m, 2H); 4,80 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,17 (d, 1H)

- 5 97. Man behandelt 113 mg des Alkohols **101** analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 21 mg der Titelverbindung **102a** und 24 mg der Titelverbindung **102b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **102a**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,88 (t, 2H); 3,68 (d, 2H); 3,92 (m 1H); 4,00 (m, 1H); 4,74 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

- 10 **102b**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,88 (t, 2H); 3,68 (d, 2H); 3,92 (m 1H); 4,00 (m, 1H); 4,75 (dd, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

Beispiel 24

- 15 **(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-[5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 104**

98. Man behandelt 70 mg des Alkohols **100** analog 25., wobei 40 mg **(7E)-(1R,3R)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-[5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 103** als farbloser Schaum anfallen.

- 20 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 2,37 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,53 (dt, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,89 (dt, 1H); 4,08 (m, 2H); 4,54 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,15 (d, 1H)

- 25 99. Man behandelt 40 mg des Ketons **103** analog 26., wobei 12 mg der Titelverbindung **104** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 2,41 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 3,80 (t, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

Beispiel 25

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 111a und (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 111b

- 5 100. Man legt 0,85 ml Benzothiazol in 20 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 3,1 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 574 mg des Aldehydes 8 in 3 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.
- 10 Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 751 mg [1R-[1 α (1R*),3 α β ,4 α ,7 α]]- α -[4-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]pentyl]benzothiazol-2-methanol 105 als farbloses Öl erhält.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,55 ppm (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 5,10 (m, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,00 (d, 1H)

101. Man behandelt 751 mg des Alkohols 105 analog 9. und erhält 764 mg [1R-[1 α (1R*),3 α β ,4 α ,7 α]]-1-(Benzothiazol-2-yl)-5-[octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl)hexyl-acetat 106 als farbloses Öl.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,55 ppm (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,20 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,15 (t, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,03 (d, 1H)

- 25 102. Man behandelt 764 mg des Acetates 106 analog 10. und erhält 310 mg [1R-[1 α (1R*),3 α β ,4 α ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-5-(benzothiazol-2-yl)-1-methylpentyl]octahydro-7a-methyl-1*H*-inden-4-ol 107 als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88/0,89 ppm (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,17 (t, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,03 (d, 1H)

103. Man behandelt 310 mg des Alkohols **107** analog 11. und erhält 277 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 α ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-5-(benzothiazol-2-yl)-1-methylpentyl]octahydro-7 α -methyl-4*H*-inden-4-on **108** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,62 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,19 (s, 3H); 6,17 (t, 1H);
5 7,40 (t, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,89 (d, 1H); 8,02 (d, 1H)

104. Man setzt 736 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,62 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 277 mg des Ketons **108** analog 12. um und erhält 193 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24a-(Acetyloxy)-24a-(2-benzothiazol-2-yl)-1,3-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **109** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,19 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,18 (m, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,02 (d, 1H)

15

105. Man setzt 193 mg des Acetates **109** analog 13. um und erhält 177 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-1,3-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **110** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,04 ppm (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,92 (d, 3H); 4,06 (m, 2H); 5,04 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,16 (d, 1H); 7,33 (t, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,92 (d, 1H)

20

106. Man behandelt 124 mg des Alkohols **110** analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 23 mg der Titelverbindung **111a** und 22 mg der Titelverbindung **111b** als farblose Schäume.

25

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **111a**: δ = 0,50 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 3,95 (m 1H); 4,02 (m, 1H); 5,07 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,93 (d, 1H)

111b: δ = 0,51 ppm (s, 3H); 0,91 (d, 3H); 3,95 (m 1H); 4,02 (m, 1H); 5,06 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,93 (d, 1H)

30

Beispiel 26

(7E)-(1R,3R)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 113

107. Man behandelt 53 mg des Alkohols **110** analog 25., wobei 39 mg (7E)-(1R,3R)-
5 24a-(Benzothiazol-2-yl)-1,3-bis[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **112** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,96 (d, 3H); 4,06 (m, 2H); 4,54 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,59 (t, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,15 (d, 1H)

10

108. Man behandelt 39 mg des Ketons **112** analog 26., wobei 20 mg der Titelverbindung **113** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,56 (t, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,13 (d, 1H)

15

Beispiel 27

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Benzofuran-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 120a und **(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Benzofuran-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 120b**

109. Man legt 1,44 ml 2,3-Benzofuran in 25 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 5,2 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 960 mg des Aldehydes **8** in 5 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 1,06 g [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]pentyl]benzofuran-2-methanol **114** als farbloses Öl erhält.

30

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 4,83 (m, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,57 (d, 1H)

- 5 110. Man legt 1,06 g des Alkohols 114 in 18 ml Dichlormethan vor und setzt 0,83 ml 2,3-Dihydropyran sowie 48 mg Pyridinium-p-Toluolsulfonat zu. Man rührt 1 d bei Raumtemperatur und gibt dann Natriumchlorid-Lösung zu. Es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 1,11 g [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(Benzofuran-2-yl)-1-methyl-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]pentyl]octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden 115 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,55 ppm (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 3,40 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,77 (t, 1H); 6,65 (m, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,54 (d, 1H)

15

- 20 111. Man legt 1,11 g des Silylethers 115 in 50 ml Tetrahydrofuran vor, gibt 1,81 g Tetrabutylammoniumfluorid zu und rührt 1 d bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man Natriumchlorid-Lösung zu, extrahiert mit Essigester, wäscht mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 760 mg [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(Benzofuran-2-yl)-1-methyl-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]pentyl]octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden-4-ol 116 als farbloses Öl erhält.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,88/0,89 ppm (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 3,40 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,78 (t, 1H); 6,65 (m, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,48 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)

112. Man behandelt 750 mg des Alkohols 116 analog 11. und erhält 669 mg [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,7αα]]-1-[5-(Benzofuran-2-yl)-1-methyl-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]pentyl]octahydro-7*a*-methyl-4*H*-inden-4-on 117 als farbloses Öl.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,62 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 3,40 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,80 (t, 1H); 6,65 (m, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)

113. Man legt 314 mg des THP-Ethers 117 in 10 ml Methanol vor und fügt 244 mg Pyridinium-p-Toluolsulfonat zu. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Natriumchlorid-Lösung behandelt. Man extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 760 mg [1*R*-[1*α*(1*R**),3*α*β,7*α*]]-1-[5-(Benzofuran-2-yl)-5-hydroxy-1-methylpentyl]octahydro-7*a*-methyl-4*H*-inden-4-on 118 als farbloses Öl erhält.
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,62 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 4,81 (m, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,54 (d, 1H)
114. Man behandelt 180 mg des Alkohols 118 analog 9. und erhält 169 mg [1*R*-[1*α*(1*R**),3*α*β,7*α*]]-1-[5-(Acetyloxy)-5-(benzofuran-2-yl)-1-methylpentyl]octahydro-7*a*-methyl-4*H*-inden-4-on 119 als farbloses Öl.
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,62 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 5,97 (m, 1H); 6,69 (s, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)
115. Man setzt 444 mg des Phosphinoxides 13, welches mit 0,37 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 160 mg des Ketons 119 analog 12. um und erhält 189 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24*a*-(Acetyloxy)-24*a*-(2-benzofuran-2-yl)-1,3-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien 120 als farblosen Schaum.
- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,18 (m, 1H); 6,70 (s, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)
- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,18 (m, 1H); 6,70 (s, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)
116. Man setzt 142 mg des Acetates 120 analog 13. um und erhält 134 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24*a*-(Benzothiazol-2-yl)-1,3-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24*a*-ol 121 als farblosen Schaum.
- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,18 (m, 1H); 6,70 (s, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 4,08 (m, 2H); 4,83 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)

- 5 117. Man behandelt 134 mg des Alkohols **121** analog **14.** und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 29 mg der Titelverbindung **122a** und 26 mg der Titelverbindung **122b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **122a**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 3,92 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,71 (t, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,58 (s, 1H); 7,18 (t, 1H); 7,21 (t, 1H);
10 7,41 (d, 1H); 7,52 (d, 1H)
122b: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,92 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,72 (t, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,58 (s, 1H); 7,18 (t, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,53 (d, 1H)

Beispiel 28

- 15 **(7E)-(1R,3R)-24a-(Benzofuran-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 124**

118. Man behandelt 49 mg des Alkohols **121** analog **25.**, wobei 39 mg **(7E)-(1R,3R)-24a-(Benzofuran-2-yl)-1,3-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 123** als farbloser Schaum anfallen.

- 20 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 4,06 (m, 2H); 4,54 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,16 (d, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

- 25 119. Man behandelt 39 mg des Ketons **123** analog **26.**, wobei 12 mg der Titelverbindung **124** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

Beispiel 29

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 131a und (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 131b

- 5 120. Man legt 0,79 ml 1-Benzothiophen in 12 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 2,72 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 500 mg des Aldehydes **8** in 3 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequench, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 679 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]- α -[4-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]pentyl]benzothiophen-2-methanol **125** als farbloses Öl erhält.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 4,03 (m, 1H); 5,02 (m, 1H); 7,36 (m, 3H); 7,45 (d, 1H); 7,88 (d, 2H)

121. Man behandelt 670 mg des Alkohols **125** analog **9**. und erhält 699 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-(Benzothiophen-2-yl)-5-[octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl)hexyl-acetat **126** als farbloses Öl.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,55 ppm (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,10 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,10 (t, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,75 (d, 1H); 7,81 (d, 1H)

- 25 122. Man behandelt 336 mg des Acetates **126** analog **10**. und erhält 221 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-5-(benzothiophen-2-yl)-1-methylpentyl]octahydro-7a-methyl-1*H*-inden-4-ol **127** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88/0,89 ppm (d, 3H); 0,91/0,92 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,10 (t, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,74 (d, 1H); 7,81 (d, 1H)

- 30 123. Man behandelt 215 mg des Alkohols **127** analog **11**. und erhält 195 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-5-(benzothiophen-2-yl)-1-methylpentyl]octahydro-7a-methyl-4*H*-inden-4-on **128** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,62 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 6,10 (t, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,73 (d, 1H); 7,82 (d, 1H)

- 5 124. Man setzt 480 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,4 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 180 mg des Ketons **128** analog **12**. um und erhält 266 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24a-(Acetyloxy)-24a-(2-benzothiophen-2-yl)-1,3-bis[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **129** als farblosen Schaum.

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,80 (d, 1H); 6,10 (t, 1H); 6,18 (m, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,72 (d, 1H); 7,82 (d, 1H)

- 15 125. Man setzt 260 mg des Acetates **129** analog **13**. um und erhält 228 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-1,3-bis[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **130** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,00 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,19 (d, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,73 (d, 1H); 7,83 (d, 1H)

- 20 126. Man behandelt 172 mg des Alkohols **130** analog **14**. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 22 mg der Titelverbindung **131a** und 24 mg der Titelverbindung **131b** als farblose Schäume.

- 25 ¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **131a**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 3,92 (m 1H); 4,00 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,77 (d, 1H)

131b: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,92 (m 1H); 4,00 (m, 1H); 4,91 (t, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,27 (t, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,77 (d, 1H)

Beispiel 30

(7E)-(1R,3R)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 133

127. Man behandelt 50 mg des Alkohols 130 analog 25., wobei 38 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-1,3-bis[((1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl)oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 132 als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,96 (d, 3H); 4,05 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,16 (d, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,95 (s, 1H)

10

128. Man behandelt 38 mg des Ketons 132 analog 26., wobei 21 mg der Titelverbindung 133 als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,97 (d, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 7,39 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,97 (s, 1H)

15

Beispiel 31

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 140a und (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 140b

129. Man legt 899 mg 1-Methylbenzimidazol in 12 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 2,72 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 500 mg des Aldehydes 8 in 3 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 487 mg [1R-[1α(1R*),3aβ,4α,7aα]]-α-[4-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]pentyl]-1-methylbenzimidazol-2-methanol 134 als farbloses Öl erhält.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 3,78 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 7,25 (m, 3H); 7,71 (d, 1H)

30

130. Man behandelt 480 mg des Alkohols **134** analog 9. und erhält 382 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-(1-methylbenzimidazol-2-yl)hexyl-acetat **135** als farbloses Öl.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,11 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,02 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,80 (d, 1H)

- 10 131. Man behandelt 375 mg des Acetates **135** analog 10. und erhält 259 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(1-methylbenzimidazol-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden-4-ol **136** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88/0,89 ppm (d, 3H); 0,91/0,92 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,03 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,79 (d, 1H)

- 15 132. Man behandelt 250 mg des Alkohols **136** analog 11. und erhält 118 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 $\alpha\beta$,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(1-methylbenzimidazol-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-4*H*-inden-4-on **137** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,62/0,63 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,14 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 6,03 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,80 (d, 1H)

- 20 133. Man setzt 317 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,27 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 118 mg des Ketons **137** analog 12. um und erhält 208 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24*a*-(Acetyloxy)-1,3-bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **138** als farblosen Schaum.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,80 (d, 1H); 6,02 (t, 1H); 6,16 (d, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,78 (d, 1H)

134. Man setzt 218 mg des Acetates **138** analog **13**. um und erhält 167 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24a-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **139** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,50 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 3,73 (s, 3H); 4,06 (m, 2H); 4,89 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 7,22 (m, 3H); 7,60 (m, 1H)

135. Man behandelt 115 mg des Alkohols **139** analog **14**. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 23 mg der Titelverbindung **140a** und 22 mg der Titelverbindung **140b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **140a**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,88 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,23 (m, 3H); 7,62 (d, 1H)
140b: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,89 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,23 (m, 3H); 7,62 (d, 1H)

Beispiel 32

(7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24a-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **142**

136. Man behandelt 45 mg des Alkohols **139** analog **25**., wobei 26 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **141** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,07 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,16 (d, 1H); 7,32 (t, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,80 (d, 1H)

137. Man behandelt 26 mg des Ketons **141** analog **26**., wobei 8 mg der Titelverbindung **142** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,97 (d, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,05 (s, 3H); 5,84 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 7,31 (t, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,80 (d, 1H)

Beispiel 33**(7E)-(1R,3R)-1-(1,3-Dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl)-3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester 153**

138. Man legt 10,1 ml Ethoxymethylenmalonsäurediethylester **143** und 3,3 ml Hydrazin
5 in 100 ml Ethanol vor und erhitzt für 1 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird
Natriumchlorid-Lösung zugegeben, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit
Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungs-
mittel entfernt. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatogra-
10 phiert, wobei man 11,2 g Ethoxymethylenmalonsäure-ethylesterhydrazid **144** als farblo-
ses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD): δ= 1,25 ppm (t, 3H); 1,29 (t, 3H); 3,78 (sbr, 1H); 4,12 (q,
2H); 4,23 (q, 2H); 8,18 (s, 1H)

139. Man behandelt 11,2 g des Hydrazides **144** mit 30 ml wässriger Natriumhydroxid-
15 Lösung (25%) und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend neutralisiert man mit
verdünnter Salzsäure, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit
Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird
an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 2,6 g 3-Hydroxypyra-
zol-4-carbonsäureethylester **145** als farbloses Öl erhält.

20 ¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD): δ= 1,25 ppm (t, 3H); 4,20 (q, 2H); 4,25 (sbr, 1H); 7,63 (s,
1H)

140. Man legt 516 mg Natriumhydrid (80% Suspension) in 10 ml Tetrahydrofuran/
Dimethylformamid (1:1) vor und tropft das Pyrazol **145** in 1 ml
25 Tetrahydrofuran/Dimethylformamid (1:1) zu. Man rührt 10 min nach und gibt dann 2,3
ml p-Methoxybenzylbromid zu. Es wird 4 h zum Sieden erhitzt und anschließend nach
dem Abkühlen Natriumchlorid-Lösung zugesetzt, mit Essigester extrahiert, die organi-
sche Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
das Solvens entfernt. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromato-
30 graphiert, wobei man nacheinander 1,6 g 3-Hydroxy-1-[(4-methylphe-
nyl)methyl]pyrazol-4-carbonsäureester **146** sowie 600 mg 3-[[[4-Methoxyphe-
nyl)methyl]oxy]pyrazol-4-carbonsäureethylester **147** als farblose Öle erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): 146: δ= 1,27 ppm (t, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,22 (q, 2H); 5,04 (s, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,41 (d, 2H); 7,60 (s, 1H)

147: δ= 1,30 ppm (t, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,28 (q, 2H); 5,30 (s, 2H); 6,89 (d, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,88 (s, 1H)

5

141. Man legt 540 mg des Alkohols 7 in 30 ml Dichlormethan vor und gibt bei 0°C 0,4 ml Triethylamin und 0,24 ml Methansulfonylchlorid hinzu. Man rührt 1 h bei 0°C, gibt dann Natriumchlorid-Lösung hinzu, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel, wobei 510 mg [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]hexyl-(methylsulfonat) 148 als gelbliches Öl anfallen, welchs roh weiter umgesetzt wird.

142. Man legt 36 mg Natriumhydrid (80% Suspension) in 10 ml Dimethylformamid vor und gibt bei 0°C 240 mg des Mesylates 148 und 88 mg Natriumiodid zu. Nach 30 min fügt man den Benzylether 147 in 2 ml Dimethylformamid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 580 mg [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]hexyl]-3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester 149 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,55 ppm (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 1,33 (t, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,92 (t, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,24 (q, 2H); 5,22 (s, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,69 (s, 1H)

143. Man legt 500 mg des Silylethers 149 in 50 ml Tetrahydrofuran vor und gibt 262 mg Tetrabutylammoniumfluorid (Hydrat) dazu. Es wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Natriumchlorid-Lösung verdünnt. Man extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 183 mg [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(Octahydro-4-

hydroxy-7a-methyl-1*H*-inden-1-yl]hexyl]-3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester **150** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,88 ppm (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 1,28 (t, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,90 (t, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,22 (q, 2H); 5,18 (s, 2H); 6,88 (d, 2H); 7,38 (d, 2H); 7,67 (s, 1H)

- 5 144. Man behandelt 180 mg des Alkohols **150** analog 11. und erhält 110 mg [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,7αα]]-1-[5-(Octahydro-7a-methyl-4-oxo-1*H*-inden-1-yl)hexyl]-3-[(4-methoxyphenyl)-methoxy]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester **151** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,62 ppm (s, 3H); 0,97 (d, 3H); 1,28 (t, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,91 (t, 2H); 4,18 (q, 2H); 5,20 (s, 2H); 6,88 (d, 2H); 7,39 (d, 2H); 7,69 (s, 1H)

10

145. Man setzt 137 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,12 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 60 mg des Ketons **151** analog 12. um und erhält 76 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1-[1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl]-3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureester **152** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,50 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 1,28 (t, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,88 (t, 2H); 4,04 (m, 2H); 4,18 (q, 2H); 5,17 (s, 2H); 5,79 (d, 1H); 6,14 (d, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,38 (d, 2H); 7,65 (s, 1H)

- 20 146. Man setzt 20 mg des Silylethers **152** analog 14. um und erhält nach chromatographischer Reinigung mit Essigester/Hexan an Silicagel 8 mg der Titelverbindung **153** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 1,24 (t, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,88 (t, 2H); 3,98 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,18 (q, 2H); 5,15 (s, 2H); 5,80 (d, 1H); 6,23 (d, 1H);

- 25 6,86 (d, 2H); 7,358 (d, 2H); 7,64 (s, 1H)

Beispiel 34

(7E)-(1R,3R)-1-(1,3-Dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl)-3-hydroxy-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester 157

147. Man legt 110 mg des Ketons **151** in 5 ml Ethanol vor, setzt 40 mg Palladium/Kohle zu und hydriert bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Der Katalysator wird abfiltriert, anschließend entfernt man die organische Phase und chromatographiert den Rückstand mit Essigester/Hexan an Silicagel, wobei 90 mg [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(Octahydro-7a-methyl-4-oxo-1H-inden-1-yl)hexyl]-3-hydroxy-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester **154** als farbloses Öl anfallen.

- 10 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,58 ppm (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 1,30 (t, 3H); 3,90 (t, 2H); 4,28 (q, 2H); 7,57 (s, 1H)

148. Man legt 90 mg des Alkohols **154** in 3 ml Dimethylformamid vor, gibt 0,06 ml Triethylamin und 0,42 ml *t*-Butyldimethylsilylchlorid (1 M in Hexan) zu und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung verdünnt, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 111 mg des [1R-[1 α (R*),3 $\alpha\beta$,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(Octahydro-7a-methyl-4-oxo-1H-inden-1-yl)hexyl]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1H-pyrazol-4-carbonsäure-ethylester **155** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,23 ppm (s, 6H); 0,56 (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 0,99 (s, 9H); 1,26 (t, 3H); 3,84 (t, 2H); 4,20 (q, 2H); 7,64 (s, 1H)

149. Man setzt 171 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,15 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 77 mg des Ketons **155** analog 12. um und erhält 41 mg (7E)-(1R,3R)-1-[1,3-Bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester **156** als farblosen Schaum.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 ppm (s, 12H); 0,29 (s, 6H); 0,53 (s, 3H); 0,91 (s, 18H); 0,92 (d, 3H); 1,02 (s, 9H); 1,32 (t, 3H); 3,90 (t, 2H); 4,09 (m, 2H); 4,27 (q, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,65 (s, 1H)

150. Man setzt 41 mg des Silylethers 156 analog 14. um und erhält nach chromatographischer Reinigung mit Essigester/Hexan an Silicagel 19 mg der Titelverbindung 157 als farblosen Schaum.

- 5 ¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,83 (d, 3H); 1,27 (t, 3H); 3,83 (t, 2H); 3,92 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,21 (d, 1H); 7,57 (s, 1H)

10 Beispiel 35

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 164a und (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 164b

151. Man legt 0,84 ml 4-Bromtoluol in 18 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C
15 2,72 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 500 mg des Aldehydes 8 in 3 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequencht, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit
20 Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 381 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-α-[4-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]pentyl]-4-methylphenyl-methanol 158 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,33 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 7,13 (d, 2H); 7,23 (d, 2H)

25

152. Man behandelt 315 mg des Alkohols 158 analog 9. und erhält 302 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-5-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-(4-methylphenyl)hexyl-acetat 159 als farbloses Öl.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,05 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 5,70 (m, 1H); 7,14 (d, 2H); 7,22 (d, 2H)

153. Man behandelt 300 mg des Acetates **159** analog 10. und erhält 228 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 α β ,4 α ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(4-methylphenyl)pentyl]octahydro-7 α -methyl-1*H*-inden-4-ol **160** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87/0,88 ppm (d, 3H); 0,90/0,91 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 5,70 (m, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,22 (d, 2H)

154. Man behandelt 227 mg des Alkohols **160** analog 11. und erhält 185 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 α β ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(4-methylphenyl)pentyl]octahydro-7 α -methyl-4*H*-inden-4-on **161** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,62/0,63 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,05 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 5,69 (m, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,21 (d, 2H)

155. Man setzt 267 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,23 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 90 mg des Ketons **161** analog 12. um und erhält 163 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24a-(Acetyloxy)-1,3-bis[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **162** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 ppm (s, 12H); 0,52/0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,70 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,22 (d, 2H)

156. Man setzt 162 mg des Acetates **162** analog 13. um und erhält 147 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **163** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 ppm (s, 12H); 0,52/0,53 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (d, 3H); 2,25 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 4,63 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,17 (d, 2H); 7,25 (d, 2H)

157. Man behandelt 115 mg des Alkohols **163** analog **14**. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 27 mg der Titelverbindung **164a** und 30 mg der Titelverbindung **164b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **164a**: δ= 0,48 ppm (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,51 (t, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,21 (d, 1H); 7,10 (d, 2H); 7,17 (d, 2H)

164b: δ= 0,49 ppm (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,52 (t, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,10 (d, 2H); 7,17 (d, 2H)

10

Beispiel 36

(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 166

15 158. Man behandelt 31 mg des Alkohols **163** analog **25**., wobei 19 mg **(7E)-(1R,3R)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 165** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 2,38 (s, 3H); 4,06 (m, 2H); 5,80 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 7,22 (d, 2H); 7,80 (d, 2H)

20

159. Man behandelt 18 mg des Ketons **165** analog **26**., wobei 9 mg der Titelverbindung **166** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 2,38 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,84 (d, 2H)

25

Beispiel 37

(7E)-(1R,2R,3R,24aR)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24a-tetrol 169a und **(7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24a-tetrol 169b**

- 5 160. Man setzt 327 mg [2-[[3S-(3R,4S,5R)]-3,4,5-Tris[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]cyclo-hexyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid **61b** [H.F. DeLuca et al. *J. Med. Chem.* 37, 3730 (1994)], welches mit 0,22 ml *n*-Butyllithium-Lösung deprotoniert wurde, mit 90 mg des Ketons **161** analog 58. um und erhält 118 mg (7E)-(1R,2R,3R)-24a-(Acetyloxy)-1,2,3-tris[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **167** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,03-0,08 ppm (4 x s, 18H); 0,52 (s, 3H); 0,86 (s, 9H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,65 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,96 (m, 1H); 5,69 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,22 (d, 2H)

- 15 161. Man setzt 117 mg (7E)-(1R,2R,3R)-1,2,3-Tris[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **167** analog 13. um und erhält 109 mg **168** als farblosen Schaum.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,03-0,08 ppm (4 x s, 18H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,65 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,17 (d, 1H); 7,18 (d, 2H); 7,24 (d, 2H)

162. Man behandelt 108 mg des Alkohols **168** analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 12 mg der Titelverbindung **169a** und 16 mg der Titelverbindung **169b** als farblose Schäume.

- 25 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): **169a**: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 2,29 (s, 3H); 3,45 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,59 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,11 (d, 2H); 7,20 (d, 2H)

169b: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 2,29 (s, 3H); 3,45 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,60 (t, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,11 (d, 2H); 7,20 (d, 2H)

Beispiel 38

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Trifluormethylphenyl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 176a und (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Trifluormethylphenyl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 176b

- 5 163. Man legt 1,39 ml 4-Trifluormethylbrombenzol in 20 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 3,96 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 762 mg des Aldehydes 8 in 5 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über
- 10 Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 587 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]- α -[4-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]pentyl]-4-(trifluormethylphenyl)methanol 170 als farbloses Öl erhält.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,33 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 7,48 (d, 2H); 7,61 (d, 2H)

164. Man behandelt 580 mg des Alkohols 170 analog 9. und erhält 566 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-(4-trifluormethylphenyl)hexyl-acetat 171 als farbloses Öl.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90/0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,10 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 5,74 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,61 (d, 2H)

- 25 165. Man behandelt 556 mg des Acetates 171 analog 10. und erhält 208 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)pentyl]octahydro-7a-methyl-1*H*-inden-4-ol 172 als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88/0,89 ppm (d, 3H); 0,91/0,92 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 5,75 (m, 1H); 7,43 (d, 2H); 7,61 (d, 2H)

- 30 166. Man behandelt 160 mg des Alkohols 172 analog 11. und erhält 138 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)pentyl]octahydro-7a-methyl-4*H*-inden-4-on 173 als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,61/0,62 ppm (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,09 (s, 3H); 5,75 (m, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,61 (d, 2H)

- 5 167. Man setzt 348 mg des Phosphinoxides 13, welches mit 0,29 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 134 mg des Ketons 173 analog 12. um und erhält 173 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24a-(Acetyloxy)-1,3-bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-trifluormethyl-phenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien 174 als farblosen Schaum.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52/0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,73 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,44 (d, 2H); 7,61 (d, 2H)

- 15 168. Man setzt 173 mg des Acetates 174 analog 13. um und erhält 147 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-trifluormethylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol 175 als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,52/0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 4,09 (m, 2H); 4,76 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,48 (d, 2H); 7,61 (d, 2H)

- 20 169. Man behandelt 113 mg des Alkohols 175 analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 21 mg der Titelverbindung 176a und 19 mg der Titelverbindung 176b als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): 176a: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,73 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,60 (d, 2H)

25 176b: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,74 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,60 (d, 2H)

Beispiel 39

(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-trifluormethylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 178

170. Man behandelt 33 mg des Alkohols 175 analog 25., wobei 18 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-trifluormethylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 177 als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,98 (d, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,73 (d, 2H); 8,08 (d, 2H)

171. Man behandelt 18 mg des Ketons 177 analog 26., wobei 9 mg der Titelverbindung 178 als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 7,73 (d, 2H); 8,05 (d, 2H)

15

Beispiel 40

- (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 185a und (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 185b**

172. Man legt 0,85 ml 4-Bromanisol in 18 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 2,72 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 500 mg des Aldehydes 8 in 4 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 497 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-α-[4-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]pentyl]-4-(methoxyphenyl)methanol 179 als farbloses Öl erhält.

25

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,54 ppm (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,94 (t, 9H); 3,80 (s, 3H); 4,01 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,28 (d, 2H)

- 5 173. Man behandelt 490 mg des Alkohols **179** analog 9. und erhält 509 mg [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-(4-methoxyphenyl)hexyl-acetat **180** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90/0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,06 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 5,69 (m, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,28 (d, 2H)

- 10 174. Man behandelt 504 mg des Acetates **180** analog 10. und erhält 280 mg [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(4-methoxyphenyl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden-4-ol **181** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,87/0,88 ppm (d, 3H); 0,91/0,92 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 5,68 (m, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,28 (d, 2H)

15

175. Man behandelt 275 mg des Alkohols **181** analog 11. und erhält 252 mg [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,7αα]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(4-methoxyphenyl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-4*H*-inden-4-on **182** als farbloses Öl.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,61/0,62 ppm (s, 3H); 0,91/0,92 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 5,68 (m, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,28 (d, 2H)

- 25 176. Man setzt 370 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,30 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 130 mg des Ketons **182** analog 12. um und erhält 206 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24*a*-(Acetyloxy)-1,3-bis[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-(4-methoxyphenyl)-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **183** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52/0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,03 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,69 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,28 (d, 2H)

177. Man setzt 200 mg des Acetates **183** analog 13. um und erhält 175 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol **184** als farblosen Schaum.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52/0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 4,63 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,90 (d, 2H); 7,30 (d, 2H)

- 10 178. Man behandelt 130 mg des Alkohols **184** analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 26 mg der Titelverbindung **185a** und 22 mg der Titelverbindung **185b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **185a**: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,59 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,25 (d, 2H)

- 15 **185b**: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,60 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,25 (d, 2H)

Beispiel 41

- 20 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **187**

179. Man behandelt 44 mg des Alkohols **184** analog 25., wobei 27 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(4-methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **186** als farbloser Schaum anfallen.

- 25 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 6,91 (d, 2H); 7,90 (d, 2H)

180. Man behandelt 27 mg des Ketons **186** analog 26., wobei 16 mg der Titelverbindung **187** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,92 (d, 2H); 7,91 (d, 2H)

Beispiel 42

- 5 **(7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 202a und (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 202b**

- 10 181. Man legt 3,89 g des Alkohols 3 in 250 ml Dichlormethan vor und gibt 7,74 g Pyridiniumchlorochromat hinzu. Es wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether verdünnt, über Celite abgesaugt und eingeengt. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 3,19 g [1R-[1α(1S*),3aβ,4α,7aα]]-2-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]propanal 188 als farbloses Öl erhält.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,93 (s, 3H); 0,94 (t, 9H); 1,10 (t, 9H); 4,07 (m, 1H); 9,58 (s, 1H)

- 20 182. Man legt 6,23 g des Aldehydes 188 in 60 ml Toluol und 60 ml Methanol vor, gibt 4 ml Diazabicycloundecan hinzu und rührt 4 d bei Raumtemperatur. Das Rohprodukt wird eingeengt und an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 5,63 g des Diastereomeregemisches [1R-[1α(1S*),3aβ,4α,7aα]]-2-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]propanal 188 und [1R-[1α(1R*),3aβ,4α,7aα]]-2-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]propanal 189 als farbloses Öl erhält.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): 189: δ= 0,56 ppm (q, 6H); 0,93 (d, 3H); 0,94 (t, 9H); 1,02 (d, 3H); 4,07 (m, 1H); 9,53 (d, 1H)

- 30 183. Man löst 5,63 g des Epimerengemisches der Aldehyde 188/189 in 100 ml Ethanol und 10 ml Tetrahydrofuran und gibt portionsweise 377 mg Natriumborhydrid zu. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vorsichtig mit Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 2,61 g [1R-[1α(1R*),3aβ,4α,7aα]]-2-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]-1-

propanol 190 neben 2,10 g der an 20 normalkonfigurierten Verbindung 3 als farblose Öle erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,55 ppm (q, 6H); 0,92 (d, 3H); 0,94 (t, 9H); 0,98 (d, 3H); 3,46 (dd, 1H); 3,72 (dd, 1H); 4,03 (m, 1H)

5

184. Man legt 2,61 g des Alkohols 190 in 80 ml Pyridin vor, kühlt auf 0°C und fügt 3,04 g p-Toluolsulfonylchlorid hinzu. Man rührt 5 h bei dieser Temperatur nach und gießt dann das Reaktionsgemisch auf Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird an Silicagel mit Esigester/Hexan chromatographiert, wobei man 3,19 g [1*R*-[1α(1*R**),3αβ,4α,7αα]]-2-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]propyl-(4-methylbenzensulfonat) 191 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,54 ppm (q, 6H); 0,81 (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 0,94 (t, 9H); 2,47 (s, 3H); 3,78 (dd, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,12 (dd, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,79 (d, 1H)

15

185. Man legt 4,5 ml Propargyl-THP-Ether in 100 ml Dioxan vor und tropft 12,8 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) hinzu. Nach 1 h werden 3,18 g des Tosylates 191 in 20 ml Dioxan zugetropft. Für 2 d wird nun zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen quencht man mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Esigester/Hexan chromatographiert, wobei man 2,62 g [1*R*-[1α(1*S**),3αβ,4α,7αα]]-Octahydro-7*a*-methyl-1-[5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-1-methyl-3-pentynyl]-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden 192 als farbloses Öl erhält.

20

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,55 ppm (q, 6H); 0,89 (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 0,94 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 4,28 (m, 2H); 4,94 (m, 1H)

25

186. Man legt 2,62 g des Alkins 192 in 50 ml Essigester vor, fügt 465 mg Palladium/Kohle (10%) und 1,06 g Natriumhydrogencarbonat zu und hydriert bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird anschließend über Celite filtriert und eingengt. Das Rohprodukt (2,08 g) [1*R*-[1α(1*S**),3αβ,4α,7αα]]-Octahydro-7*a*-methyl-1-[5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-1-methyl-pentyl]-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden 193 wird direkt weiter umgesetzt.

30

187. Man legt 2,08 g des THP-Ethers **193** in 100 ml Dichlormethan vor und tropft 9,2 ml Diethylaluminiumchlorid-Lösung (1,8 M in Toluol) zu. Nach 2 h bei Raumtemperatur quencht man mit Isopropanol/Wasser (15:85), gibt Toluol hinzu und rührt über Nacht nach. Anschließend saugt man über Celite ab und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 1,02 g [1*R*-[1α(1*S**),3αβ,4α,7αα]]-5-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-hexanol **194** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (q, 6H); 0,82 (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 3,64 (t, 2H); 4,02 (m, 1H)

188. Es werden 1,02 g des Alkohols **194** in 40 ml Dichlormethan gelöst und anschließend werden 835 mg Pyridiniumchlorochromat zugegeben. Man rührt 2 h bei Raumtemperatur, setzt danach Diethylether zu, filtriert über Celite und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 810 mg [1*R*-[1α(1*S**),3αβ,4α,7αα]]-5-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]hexanal **195** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (q, 6H); 0,83 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,40 (t, 2H); 4,02 (m, 1H); 9,78 (sbr, 1H)

20

189. Man legt 0,99 ml 2-Bromthiazol in 20 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 4,42 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 810 mg des Aldehydes **195** in 5 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequencht, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 878 mg [1*R*-[1α(1*S**),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[Octahydro-7a-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]pentyl]thiazol-2-methanol **196** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,57 ppm (q, 6H); 0,80 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,97 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 5,01 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

190. Man behandelt 878 mg des Alkohols **196** analog 9. und erhält 709 mg [1*R*-[1 α (1*S**),3 α β ,4 α ,7 α]]-5-[Octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-(thiazol-2-yl)hexyl-acetat **197** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (q, 6H); 0,78/0,79 (d, 3H); 0,89 (s, 3H); 0,96 (t, 9H);
5 2,14 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,10 (t, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

191. Man behandelt 704 mg des Acetates **197** analog 10. und erhält 490 mg [1*R*-[1 α (1*S**),3 α β ,4 α ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden-4-ol **198** als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78/0,79 ppm (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,10 (t, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

192. Man behandelt 485 mg des Alkohols **198** analog 11. und erhält 480 mg [1*R*-[1 α (1*S**),3 α β ,7 α]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-4*H*-inden-4-on **199** als farbloses Öl.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,60 ppm (s, 3H); 0,81/0,82 (d, 3H); 2,13 (s, 3H); 6,10 (t, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

193. Man setzt 665 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,56 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 220 mg des Ketons **199** analog 12. um und erhält 299 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*,20*S*)-24*a*-(Acetyloxy)-1,3-bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-(thiazol-2-yl)-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **200** als farblosen Schaum.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 2,18 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,10 (t, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

194. Man setzt 299 mg des Acetates **200** analog 13. um und erhält 240 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*,20*S*)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24*a*-(thiazol-2-yl)-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24*a*-ol **201** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 4,07 (m, 2H); 5,01 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

195. Man behandelt 192 mg des Alkohols **201** analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 41 mg der Titelverbindung **202a** und 49 mg der Titelverbindung **202b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **202a**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,80 (d, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,68 (d, 1H)

- 202b**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,80 (d, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,91 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,68 (d, 1H)

Beispiel 43

(7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 204

196. Man behandelt 43 mg des Alkohols **201** analog 25., wobei 32 mg **(7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Bis[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on 203** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (d, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,00 (d, 12H)

20

197. Man behandelt 31 mg des Ketons **203** analog 26., wobei 12 mg der Titelverbindung **204** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,97 (d, 1H)

25

Beispiel 44

(5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 205a und (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 205b

- 5 198. Man setzt 740 mg des Phosphinoxides 17, welches mit 0,61 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 240 mg des Ketons 199 analog 15. um und erhält 392 mg (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-24a-(Acetyloxy)-1,3-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien 205 als farblosen Schaum.
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,83 (d, 3H); 0,90 (s, 18H); 2,16 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,10 (t, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)
- 15 199. Man setzt 392 mg des Acetates 205 analog 13. um und erhält 274 mg (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-ol 206 als farblosen Schaum.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,83 (d, 3H); 0,90 (s, 18H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,01 (m, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)
- 20
200. Man behandelt 218 mg des Alkohols 206 analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren über HPLC 40 mg der Titelverbindung 207a und 39 mg der Titelverbindung 207b als farblose Schäume.
- 25 ¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): 207a: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,79 (d, 3H); 4,13 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,69 (d, 1H)
- 207b: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,80 (d, 3H); 4,13 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,91 (t, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,69 (d, 1H)

Beispiel 45

(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on 209

201. Man behandelt 51 mg des Alkohols **206** analog 25., wobei 42 mg (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on **208** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,00 (d, 1H)

10

202. Man behandelt 41 mg des Ketons **208** analog 26., wobei 14 mg der Titelverbindung **209** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,96 (d, 1H)

15

Beispiel 46

- (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 217a** und **(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 217b**

203. Man löst 21 g (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-20-methyl-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-21-al **210** (Schering AG, WO 97/41096) in 70 ml Tetrahydrofuran und 140 ml Ethanol und gibt bei 0°C 715 mg Natriumborhydrid zu. Es wird 1 h bei 0°C gerührt und anschließend mit Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Man extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird mit Essigester/Hexan an Silicagel chromatographiert, wobei man 20,54 g **211** als farblosen Schaum erhält.

25

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,56 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 1,08 (d, 3H); 3,40 (dd, 1H); 3,67 (dd, 1H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

- 5 204. Man löst 14,54 g des Alkohols **211** in 233 ml Pyridin, gibt 11,14 g p-Toluolsulfonylchlorid zu und rührt 4 h bei Raumtemperatur. Es wird vorsichtig mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird mit Essigester/Hexan an Silicagel chromatographiert, wobei man 14,73 g (5*Z*,7*E*)-
10 (1*S*,3*R*,20*S*)-1,3-Bis[[*(*1,1-dimethyl-ethyl)dimethylsilyl]oxy]-20-methyl-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-21-(4-methylbenzensulfonat) **212** als farblosen Schaum erhält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 1,00 (d, 3H); 2,47 (s, 3H); 3,71 (dd, 1H); 3,99 (dd, 1H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,37 (d, 2H); 7,80 (d, 2H)

15

205. Man löst 14,73 g des Tosylates **212** in 295 ml Dichlormethan und 295 ml Acetonitril, gibt 16,9 g Lithiumbromid und 700 mg 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin hinzu und rührt über Nacht bei 60°C. Man quencht danach mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung,
20 trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird mit Essigester/Hexan an Silicagel chromatographiert, wobei man 9,70 g (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,20*S*)-1,3-Bis[[*(*1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-21-brom-20-methyl-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien **213** als farblosen Schaum erhält.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,58 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 1,11 (d, 3H); 3,38 (dd, 1H); 3,52 (dd, 1H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

- 30 206. Man stellt aus 15,5 ml Diisopropylamin und 49 ml *n*-Butyllithium (2,5 M in Hexan) in 150 ml Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid her, kühlt auf -78°C und tropft 6,34 ml Acetonitril zu. Nach 30 min werden 7,8 g des Bromides **213** in 20 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Man läßt nun das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen, rührt 2 h nach und quencht dann mit Natriumchlorid-Lösung. Es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natrium-

sulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit Essigester/Hexan an Silicagel chromatographiert, wobei man 5,9 g (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[*(*1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-nitril **214** als farblosen Schaum erhält.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,57 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

207. Man löst 3,2 g des Nitrils **214** in 50 ml Tetrahydrofuran und kühlt auf 0°C. Bei dieser Temperatur tropft man 16,8 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1,2 M in Toluol) hinzu und rührt 2 h nach. Anschließend setzt man Ammoniumchlorid-Lösung zu, saugt den Niederschlag ab und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit Essigester/Hexan an Silicagel chromatographiert, wobei man 2,5 g (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[*(*1,1-dimethylethyl)dimethyl-silyl]oxy]-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-al **215** als farblosen Schaum erhält.
- 10
15

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 9,79 (sbr, 1H)

- 20 208. Man legt 285 mg Thiazol in 5 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 1,34 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 400 mg des Aldehydes **215** in 2 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequench, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 311 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[*(*1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24-(thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-ol **216** als farbloses Öl erhält.
- 25

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,95 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,98 (m, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)
- 30

209. Man behandelt 130 mg des Alkohols **216** analog **14.** und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 19 mg der Titelverbindung **217a** und 16 mg der Titelverbindung **217b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **217a**: δ= 0,50 ppm (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,64 (d, 1H)

217b: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,86 (m, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,65 (d, 1H)

10 Beispiel 47

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on 219

210. Man behandelt 40 mg des Alkohols **216** analog **25.**, wobei 24 mg **(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24-(thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on 218** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,97 (d, 1H)

211. Man behandelt 24 mg des Ketons **218** analog **26.**, wobei 14 mg der Titelverbindung **219** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,99 (d, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,98 (d, 1H)

25 Beispiel 48

(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 221a und **(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 221b**

212. Man legt 991 mg 4-Methylthiazol in 15 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 4 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur

- 5 tropft man 1,2 g des Aldehydes **215** in 8 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel
- 10 Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 1,03 g (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24-(4-methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-ol **220** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,87 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 2,35 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 4,86 (m, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,83 (s, 1H)

213. Man behandelt 250 mg des Alkohols **220** analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24) über HPLC 57 mg der Titelverbindung **221a** und 63 mg der Titelverbindung **221b** als farblose Schäume.

- 15 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): **221a**: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,93 (d, 3H); 2,36 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,81 (s, 1H)
- 221b**: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,93 (d, 3H); 2,36 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,82 (s, 1H)

20

Beispiel 49

(5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on **223**

214. Man behandelt 70 mg des Alkohols **220** analog 25., wobei 56 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24-(4-methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on **222** als farbloser Schaum anfallen.

25 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,82 (s, 18H); 0,95 (d, 3H); 2,44 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,18 (s, 1H)

30

215. Man behandelt 56 mg des Ketons **222** analog 26., wobei 25 mg der Titelverbindung **223** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,99 (d, 3H); 2,49 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H); 7,24 (d, 1H)

5

Beispiel 50

(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 225a und **(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 225b**

- 10 216. Man legt 450 mg Thiophen in 10 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 2 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 600 mg des Aldehydes **215** in 4 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequench, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.
- 15 Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 398 mg **(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24-(thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-ol 224** als farbloses Öl erhält.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,86 (s, 1H); 4,86 (m, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,24 (m, 1H)

217. Man behandelt 92 mg des Alkohols **224** analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24) über HPLC 21 mg der Titelverbindung **225a** und 19 mg der
- 25 Titelverbindung **225b** als farblose Schäume.

- ¹H-NMR (CD₂Cl₂): **225a**: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 4,14 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,83 (dd, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,92 (m, 2H); 7,22 (dd, 1H)
- 225b**: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,84 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,92 (m, 1H); 7,21 (dd, 1H)
- 30

Beispiel 51

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on 227

218. Man behandelt 70 mg des Alkohols **224** analog 25., wobei 28 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24-(thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on **226** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,05 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,95 (d, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,13 (t, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,70 (d, 1H)

10

219. Man behandelt 28 mg des Ketons **226** analog 26., wobei 11 mg der Titelverbindung **227** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,54 ppm (s, 3H); 0,99 (d, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,71 (d, 1H)

15

Beispiel 52

(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 229a und **(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 229b**

220. Man legt 500 mg 4-Methylthiophen in 10 ml Tetrahydrofuran vor und gibt bei -78°C 2 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur tropft man 600 mg des Aldehydes **215** in 4 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h nach. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 402 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24-(4-methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-ol **228** als farbloses Öl erhält.

- ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,06 ppm (s, 12H); 0,55 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 2,21 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 4,86 (m, 1H); 5,16 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,74 (m, 1H); 7,78 (m, 1H)

30

221. Man behandelt 98 mg des Alkohols **228** analog 14. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24) über HPLC 22 mg der Titelverbindung **229a** und 17 mg der Titelverbindung **229b** als farblose Schäume.

- 5 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): **229a**: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 2,21 (s, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,86 (dd, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,84 (m, 1H); 6,89 (m, 1H)
229b: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 2,22 (s, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,85 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,84 (m, 1H); 6,88 (m, 1H)

10

Beispiel 53

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on 231

222. Man behandelt 65 mg des Alkohols **228** analog 25., wobei 34 mg **(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24-(4-methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on 230** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 2,33 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,70 (s, 1H)

20

223. Man behandelt 34 mg des Ketons **230** analog 26., wobei 13 mg der Titelverbindung **231** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,98 (d, 3H); 2,32 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,71 (s, 1H)

25

Beispiel 54

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3-diol 236a und **(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3-diol 236b**

224. Man legt 1,0 g des Alkohols **21** bei -78°C in 80 ml Dichlormethan vor, gibt 0,044 ml Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) zu und rührt 15 min nach. Es wird mit Natriumhydrogencarbonat gequenchet, mit Dichlormethan extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen und der Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan erhält man 765 mg [1*R*-[1*α*(1*R**),3*α*β,4*α*,7*α*]]-1-[5-Fluor-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden **232** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,55 ppm (q, 6H); 0,90 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 5,24 (dbr, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,80 (t, 1H)

10

225. Man behandelt 765 mg der Verbindung **232** analog 10. und erhält 505 mg [1*R*-[1*α*(1*R**),3*α*β,4*α*,7*α*]]-1-[5-Fluor-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden-4-ol **233** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,90 ppm (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 5,75 (dbr, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,80 (t, 1H)

15

226. Man behandelt 505 mg des Alkohols **233** analog 11. und erhält 468 mg [1*R*-[1*α*(1*R**),3*α*β,7*α*]]-1-[5-Fluor-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7*a*-methyl-4*H*-inden-4-on **234** als farbloses Öl.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,62 ppm (s, 3H); 0,98 (d, 3H); 2,45 (dd, 1H); 5,75 (dbr, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,80 (t, 1H)

227. Man setzt 676 mg des Phosphinoxides **13**, welches mit 0,57 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 200 mg des Ketons **234** analog 12. um und erhält 341 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-24a-fluor-24*a*-(thiazol-2-yl)-24*a*-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien **235** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,06 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,75 (dbr, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,80 (t, 1H)

30

228. Man behandelt 331 mg des Fluorides **235** analog **14**. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 67 mg der Titelverbindung **236a** und 69 mg der Titelverbindung **236b** als farblose Schäume.

- ¹H-NMR (CD₂Cl₂): **236a**: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,91 (d, 3H); 3,98 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 5,73 (dbr, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,78 (t, 1H)
236b: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,91 (d, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 5,74 (dbr, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,78 (t, 1H)

Beispiel 55

- 10 **(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol 238a** und **(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol 238b**

- 15 229. Man setzt 517 mg des Phosphinoxides **17**, welches mit 0,42 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) deprotoniert wurde, mit 150 mg des Ketons **234** analog **15**. um und erhält 293 mg **(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-24a-fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien 237** als farblosen Schaum.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,92 (s, 18H); 0,96 (d, 3H); 4,20 (m, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,89 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 5,77 (dbr, 1H); 6,05 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,80 (t, 1H)

230. Man behandelt 283 mg des Fluorides **237** analog **14**. und erhält nach Trennung der Diastereomeren (bzgl. C-24a) über HPLC 67 mg der Titelverbindung **238a** und 59 mg der Titelverbindung **238b** als farblose Schäume.

- 25 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): **238a**: δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,72 (dbr, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,80 (t, 1H)
238b: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 4,11 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,68 (d, 1H)

Beispiel 56

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 239a und **(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 239b**

- 5 231. Man legt 117 mg des Acetates **25** in 6 ml Tetrahydrofuran vor, gibt 0,9 ml Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex hinzu und rührt 4 h bei 25°C. Das Gemisch wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, mit Essigester extrahiert und die organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit
- 10 Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 72 mg der Titelverbindungen **239a** und **239b** als farbloses Öl erhält. Die Trennung der Diastereomeren erfolgt über HPLC und liefert 31 mg der Titelverbindung **239a** und 26 mg der Titelverbindung **239b** als farblose Schäume.

- ¹H-NMR (CD₂Cl₂): **239a**: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 2,11 (s, 3H); 3,98 (m, 1H);
- 15 4,05 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,04 (dd, 1H); 6,37 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,71 (d, 1H)
- 239b**: δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 2,12 (s, 3H); 3,98 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,05 (dd, 1H); 6,37 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,71 (d, 1H)

Beispiel 57

- 20 **(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(2,2-Dimethyl-1-oxopropyl)oxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 241a** und **(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(2,2-Dimethyl-1-oxopropyl)oxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol 241b**

232. Man legt 200 mg des Alkohols **26** in 6 ml Pyridin vor und rührt 5 h bei 25°C.
- 25 Anschließend quencht man mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, extrahiert mit Essigester und wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 1120 mg **(7E)-(1R,3R)-1,3-Bis[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy-24a-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)oxy-24a-**
- 30 **(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien 240** als farblosen Schaum erhält.

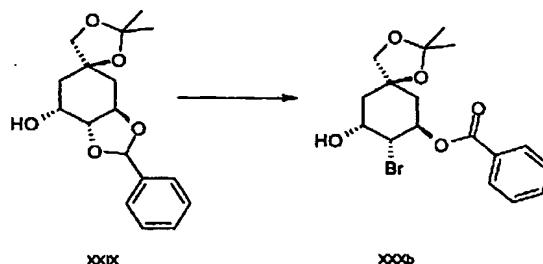
$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0,07$ ppm (s, 3H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,92 (d, 3H); 1,23 (s, 9H); 3,98 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,03 (dd, 1H); 6,37 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,71 (d, 1H)

- 5 233. Man legt 120 mg des Pivalates **240** in 7 ml Tetrahydrofuran vor, gibt 0,4 ml Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex hinzu und rührt 4 h bei 25°C. Das Gemisch wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, mit Essigester extrahiert und die organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand wird an Silicagel mit
- 10 Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 74 mg der Titelverbindungen **241a** und **241b** als farbloses Öl erhält. Die Trennung der Diastereomeren erfolgt über HPLC und liefert 28 mg der Titelverbindung **241a** und 27 mg der Titelverbindung **241b** als farblose Schäume.

- $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): **241a**: $\delta = 0,51$ ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 1,24 (s, 9H); 3,98 (m, 1H);
- 15 4,05 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,05 (dd, 1H); 6,37 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)
- 241b**: $\delta = 0,51$ ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 1,23 (s, 9H); 3,98 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,05 (dd, 1H); 6,37 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

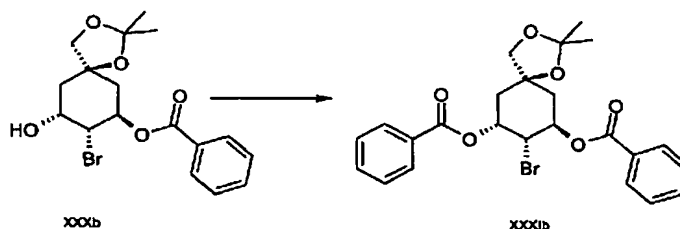
Beispiel 58

- 20 (3R,5R)-3,5-Bis(benzoyloxy)-4-brom-cyclohexan-1-on
- 234.



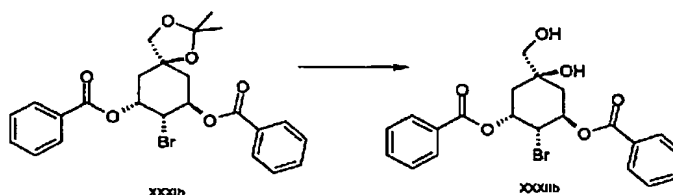
- 17,9 g der Ausgangsverbindung XXIX (synthetisiert nach J.-L. Montchamp, J.W. Frost
- 25 *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 6296 (1991)) werden in 500ml Benzol gelöst. Anschließend werden 11,26 g N-Bromsuccinimid und eine Spatelspitze AIBN zugegeben und 1,5 Stunden gerührt. Die fast entfärbte Lösung wird mit Essigester extrahiert, mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und anschließend mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester (1:1) ergibt 14,7 g des bromierten
- 30 Produktes XXXb.

235.



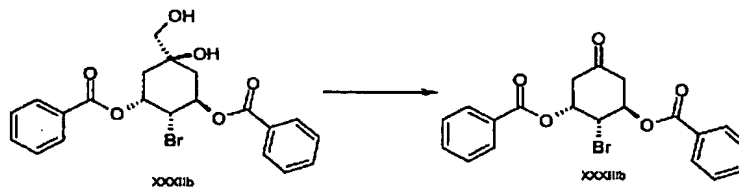
- 5 14,7 g des Alkohols XXXb werden in 350 ml Pyridin vorgelegt und mit 12,8 ml Benzoylchlorid und einer Spatelspitze DMAP (4-Dimethylaminopyridin) versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Reaktionsgemisch wird vorsichtig Natriumhydrogencarbonat zugesetzt, 30 min gerührt, mit Methylenchlorid extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographie mit Essigester/Hexan (1:9)
- 10 ergibt 15,4 g Diester XXXIb.

236.



- 15 15,4 g Diester XXXIb aus 235 werden in 300 ml Methanol gelöst und mit 5,9 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Der Ansatz wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 11 Essigester wird viermal mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester ergibt 9,2 g Diol XXXIIb.

20 237.



- 5 g des aus 236 erhaltenen Diols XXXIIb werden in 200 ml Methanol vorgelegt. 8,31 g Natriumperiodat in 60 ml Wasser werden zugetropft und anschließend eine Stunde bei 0°C gerührt. Es wird mit Natriumchloridlösung gequenchet, mit Essigester extrahiert,
- 25 getrocknet und eingeeengt. Es werden 4,68 g Rohprodukt XXXIIIb erhalten, das ohne weitere Reinigung in die Wittig-Reaktion (Beispiel 59, Vorschrift 243 und 60, Vorschrift 249) eingesetzt wird.

Beispiel 59

(7E)-(1R,3R)-2-Brom-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

- 5 238. [1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-1-[5-(Hydroxy)-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7a-methyl-4H-inden-4-on

Man legt 500mg [1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-1-[5-(Acetyloxy)-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7a-methyl-4H-inden-4-on 12, erhältlich nach Beispiel 1, in 30ml Methanol vor und versetzt mit 800mg Kaliumcarbonat. Nach 24h Rühren bei Raumtemperatur wird mit Methylenchlorid versetzt und mit Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Essigester/Hexan werden 440mg [1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-1-[5-(Hydroxy)-1-methyl-5-(oxazol-4-yl)pentyl]octahydro-7a-methyl-4H-inden-4-on erhalten.

- 15 239. [1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-Octahydro-7a-methyl-1-[1-methyl-5-(thiazol-2-yl)-5-[(triethylsilyl)oxy]pentyl]-4H-inden-4-on

435mg [1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-1-[5-(Hydroxy)-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7a-methyl-4H-inden-4-on werden in 7ml DMF mit 0,31ml Chlortriethylsilan und 151mg Imidazol versetzt und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extrahieren mit Essigester, Waschen mit Natriumchloridlösung und Trocknen wird mit Essigester/Hexan chromatographiert. Es werden 584mg [1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-Octahydro-7a-methyl-1-[1-methyl-5-(thiazol-2-yl)-5-[(triethylsilyl)oxy]pentyl]-4H-inden-4-on erhalten.

- 25 240. [[1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-1-[5-[(Triethylsilyl)oxy]-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-inden-4-yliden]essigsäureethylester

Man stellt aus 0,7 ml Diisopropylamin und 2 ml *n*-Butyllithium (2,5 M in Hexan) in 14 ml Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid her, kühlt auf -78°C und tropft 0,95 ml Trimethylessigsäureethylester in 1ml Tetrahydrofuran zu. Nach 20 min. Rühren bei -78°C werden 584 mg [1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-Octahydro-7a-methyl-1-[1-methyl-5-(thiazol-2-yl)-5-[(triethylsilyl)oxy]pentyl]-4H-inden-4-on in 2ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei -78°C solange gerührt bis die Reaktion nach DC-Kontrolle (Essigester/Hexan 2:8) beendet ist. Nach Erwärmen auf

Raumtemperatur, wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet und mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Essigester/Hexan an Silicagel chromatographiert, wobei 700 mg **[[1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-1-[5-[(Triethylsilyl)oxy]-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-inden-4-yliden]essigsäureethyl-**
5 **ester erhalten werden.**

241. 2-[[1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-1-[5-[(Triethylsilyl)oxy]-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-inden-4-yliden]ethanol

10 Es werden 700mg **[[1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-1-[5-[(Triethylsilyl)oxy]-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-inden-4-yliden]essigsäureethylester** in 30 ml Tetrahydrofuran bei -20°C vorgelegt und 4,3 ml Diisobutylaluminiumhydridlösung zuge-
tröpfelt. Es wird 3 Stunden bei -20°C gerührt und dann langsam auf 0°C erwärmt, nochmals 0,6 ml Diisobutylaluminiumhydridlösung zugegeben. Nach 1 Stunde Rühren bei
15 0°C wird Toluol zugegeben, mit 1,5 ml Isopropanol/Wasser (1:9) gequenchet und über Celite abgesaugt. Der Rückstand wird eingengt und über Kieselgel (Essigester/Hexan) chromatographiert. Es werden 385 mg **2-[[1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-1-[5-[(Triethylsilyl)oxy]-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-inden-4-yliden]-**
ethanol erhalten.

20

242. [2-[1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-1-[1-Methyl-5-(thiazol-2-yl)-5-[(Triethylsilyl)oxy]pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-indenyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid

a) 385 mg des aus D erhaltenen Alkohols **2-[[1R-[1 α (1R*),3a β ,7a α]]-1-[5-[(Triethylsilyl)oxy]-1-methyl-5-(thiazol-2-yl)pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-inden-4-yliden]-**
25 **ethanol** werden in 2,5 ml Tetrahydrofuran bei 0°C vorgelegt und bei 0°C tropfenweise mit 0,35 ml n-Butyllithium versetzt. Anschließend werden 166 mg Tosylchlorid in 0,5 ml Tetrahydrofuran zugetropft und mindestens 5 min. bei 0°C nachgerührt.
b) In einem zweiten Kolben werden 0,3 ml Diphenylphosphin in 2 ml Tetrahydrofuran bei 0°C vorgelegt. Bei Zutropfen von 0,7 ml n-Butyllithium färbt sich die Lösung
30 orange.
c) Bei 0°C wird nun Lösung b) zu Lösung a) langsam zugetropft und 30 min. bei 0°C nachgerührt. Anschließend wird mit Wasser gequenchet, die Lösung eingengt und mit wenig Methylenchlorid aufgenommen. Nach Kühlen auf 0°C werden 0,3 ml 10%ige

Wasserstoffperoxidlösung zugegeben und eine Stunde bei 0°C nachgerührt. Anschließend wird mit Natriumthiosulfatlösung gequenchet, mit Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Es werden nach Säulenchromatographie 471 mg [2-[1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[1-Methyl-5-(thiazol-2-yl)-5-[(Triethylsilyl)oxy]pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-indenyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid erhalten.

243. **(7E)-(1R, 3R)-1,3-Bis-(benzoyloxy)-2-brom-24a-(thiazol-2-yl)-24a-[(Triethylsilyl)oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien**
471 mg [2-[1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[1-Methyl-5-(thiazol-2-yl)-5-[(Triethylsilyl)oxy]pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-indenyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid werden in 7 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,26 ml n-Butyllithium-Lösung zugegeben und 10 min bei -30°C nachgerührt. Anschließend werden 446 mg des aus Beispiel 57, Vorschrift 235 erhaltenen Ketons als Rohprodukt in 3 ml Tetrahydrofuran zugegeben und 5 Stunden bei -30°C nachgerührt (DC-Kontrolle Hexan/Essigester 6:4). Es wird mit Natriumchloridlösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es werden 913 mg Rohprodukt (7E)-(1R, 3R)-1,3-Bis(benzoyloxy)-2-brom-24a-(thiazol-2-yl)-24a-[(Triethylsilyl)oxy]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien erhalten, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

20

244. **(7E)-(1R, 3R)-1,3-Bis-(benzoyloxy)-2-brom-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol**

Es werden 913mg Rohprodukt aus Beispiel 58F in 20 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und mit 878 mg Tetrabutylammoniumfluorid-Hydrat versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird der Rückstand als Rohprodukt weiter umgesetzt. Es werden 134 mg (7E)-(1R, 3R)-1,3-Bis-(benzoyloxy)-2-brom-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol als Rohprodukt erhalten.

30

245. **(7E)-(1R,3R)-2-Brom-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol**

134 mg (7E)-(1R, 3R)-1,3-Bis-(benzoyloxy)-2-brom-24a-(thiazol-2-yl)- 24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-ol werden in 5ml Tetrahydrofuran bei 78°C vorgelegt, mit 0,44 ml DIBAH/Tetrahydrofuran versetzt, auf 0°C erwärmen gelassen und nach nochmaliger Zugabe von 3ml DIBAH nachgerührt. Es wird mit Natriumchlorid ge-
5 quencht, mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird über Silicagel chromatographiert. Es werden 24 mg (7E)-(1R,3R)-2-Brom-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol erhalten.

10 Beispiel 60

(7E)-(1R,3R)-2-Brom-19-nor-9,10-secocholesta-5,7-dien-1,3,25-triol

246. **[[1R-[1 α (1R*),3 α β,7 α]]-1-[1,5,5-trimethyl-5-[(trimethylsilyl)oxy]pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-inden-4-yliden]essigsäureethylester**

1,0 g der literaturbekannten Verbindung [[1R-[1 α (1R*),3 α β,7 α]]-1-[1,5,5-trimethyl-5-
15 [(trimethylsilyl)oxy]pentyl]octahydro-7a-methyl-4H-inden-4-on werden analog zu Beispiel 59, Vorschrift 240 umgesetzt und 1,03 g [[1R-[1 α (1R*),3 α β,7 α]]-1-[1,5,5-trimethyl-5-[(trimethylsilyl)oxy]pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-inden-4-yliden]essigsäureethylester erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,1 ppm (s, 9H); 0,59 ppm (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 1,19 (s, 6H);
20 1,29 (t, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,45 (s, 1H)

247. **2-[[1R-[1 α (1R*),3 α β,7 α]]-1-[1,5,5-trimethyl-5-[(trimethylsilyl)oxy]pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-inden-4-yliden]ethanol**

1,03 g der aus Beispiel 60, Vorschrift 246 erhaltenen Verbindung werden analog
25 Beispiel 59, Vorschrift 241 umgesetzt und 535 mg 2-[[1R-[1 α (1R*),3 α β,7 α]]-1-[1,5,5-trimethyl-5-[(trimethylsilyl)oxy]pentyl]octahydro-7a-methyl-1H-inden-4-yliden]ethanol erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,1 ppm (s, 9H); 0,57 (s, 3H); 0,91 (d, 3H); 1,2 (s, 6H); 4,21 (d, 2H); 5,23 (t, 1H)

248. **[1*R*-[1 α (1*R**),3 α ,7 α]]-1-[5-[(Triethylsilyl)oxy]-1,5,5-trimethyl-5-(trimethylsilyloxy)pentyl]octahydro-7 α -methyl-1*H*-indenyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid**
535 mg 2-[[1*R*-[1 α (1*R**),3 α ,7 α]]-1-[1,5,5-trimethyl-5-[(trimethylsilyl)oxy]pentyl]-octahydro-7 α -methyl-1*H*-inden-4-yliden]ethanol werden analog zu Beispiel 59,
5 Vorschrift 242 umgesetzt und 318 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 α ,7 α]]-1-[5-[(Triethylsilyl)oxy]-1,5,5-trimethyl-5-(trimethylsilyloxy)pentyl]octahydro-7 α -methyl-1*H*-indenyliden]ethyl]-diphenylphosphinoxid erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,1 ppm (s, 9H); 0,3 (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 1,2 (s, 6H); 3,05-3,34 (m, 2H); 5,0 (m, 1H); 7,45 (m, 6H); 7,73 (m, 4H)

10

249. **(7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis(benzoyloxy)-2-brom-25-[(trimethylsilyl)oxy]-19-nor-9,10-secocholesta-5,7-dien**

- Aus 210 mg [1*R*-[1 α (1*R**),3 α ,7 α]]-1-[5-[(Triethylsilyl)oxy]-1,5,5-trimethyl-5-(trimethylsilyloxy)pentyl]octahydro-7 α -methyl-1*H*-indenyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid werden analog Beispiel 59, Vorschrift 243 445 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis(benzoyloxy)-2-brom-25-[(trimethylsilyl)oxy]-19-nor-9,10-secocholesta-5,7-dien erhalten.

20

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,1 ppm (s, 9H); 0,24 (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 1,18 (s, 6H)

250. **(7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis(benzoyloxy)-2-brom-19-nor-9,10-secocholesta-5,7-dien-25-ol**

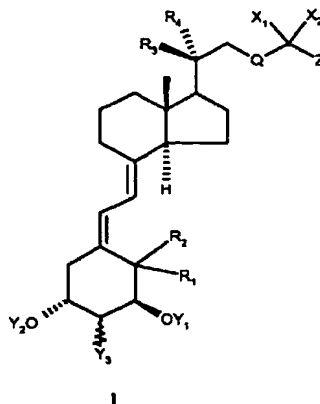
- Aus 445 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis(benzoyloxy)-2-brom-25-[(trimethylsilyl)oxy]-19-nor-9,10-secocholesta-5,7-dien werden analog Beispiel 59, Vorschrift 244 170 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis(benzoyloxy)-2-brom-19-nor-9,10-secocholesta-5,7-dien-25-ol erhalten, die ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

251. **(7*E*)-(1*R*,3*R*)-2-Brom-19-nor-9,10-secocholesta-5,7-dien-1,3,25-triol**
Aus 151 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis(benzoyloxy)-2-brom-25-[(trimethylsilyl)oxy]-19-nor-9,10-secocholesta-5,7-dien werden analog zu Beispiel 59, Vorschrift 245 35 mg (7*E*)-(1*R*,3*R*)-2-Brom-19-nor-9,10-secocholesta-5,7-dien-1,3,25-triol erhalten.

30

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,52 ppm (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 1,14 (s, 6H); 3,8 (d, 1H); 3,95-4,08 (2x m, 2H); 4,19 (dd, 1H); 6,27 (d, 1H)

35

Patentansprüche**1. Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I,**

5 worin

Y_1 und Y_2 unabhängig voneinander je ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe $-C(O)R_5$ bedeuten,

und Y_3 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Gruppe $-OC(O)R_5$ oder eine OR_5 -Gruppe bedeutet,

10 wobei

R_5 für einen aromatischen Rest mit 5 bis 12-C-Atomen steht oder für einen aliphatischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_{12} Alkylrest, der gegebenenfalls unterbrochen ist von 1-2 Sauerstoffatomen, 1-2 Schwefelatomen und/oder 1-2 NH-Gruppen und/oder gegebenenfalls substituiert ist durch 1-2 Hydroxygruppen, 1-2 Aminogruppen, 1-2 SH-Gruppen, 1-2 COOH-Gruppen und/oder 1-2 Phenylgruppen,

15

und die Gruppe Y_3 sowohl in der 2α - als auch der epimeren 2β -Situation vorliegen kann,

20 R_1 und R_2 je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe bedeuten,

R_3 und R_4 unabhängig voneinander je ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ge-

- meinsam eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem quartären Kohlenstoffatom 20 einen 3-7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring bedeuten,
- 5 Q eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- X₁ und X₂ gemeinsam ein doppelt gebundenes Ketosauerstoffatom oder unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine -O(CO)R₅-Gruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten,
- 10 wobei X₁ und X₂ nicht gleichzeitig je eine Hydroxygruppe oder je eine -O(CO)R₅-Gruppe sein dürfen,
- Z einen carbocyclischen oder heterocyclischen gegebenenfalls aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit 5- oder 6-Ringgliedern oder ein kondensiertes Ringsystem bestehend aus einem 5- und einem 6-gliedrigen Ring oder zwei 6-gliedrigen Ringen, die substituiert sein können
- 15 durch ein oder mehrere Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine oder mehrere Hydroxygruppen, eine oder mehrere COOR₆-Gruppen, eine oder mehrere C₁-C₅-Alkylgruppen, die ihrerseits substituiert sein können durch ein oder mehrere Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, C₁-C₆-Alkoxygruppen und/oder COOR₆-Gruppen, bedeutet,
- 20 wobei
- R₆ für eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine Phenylgruppe steht,
- sowie alle möglichen Epimeren oder Diastereomeren und deren Gemische.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,
- 25 worin
- R₃ oder R₄ Wasserstoff bedeuten,
- X₁ und X₂ gemeinsam eine Carbonylgruppe,
- oder X₁ eine Hydroxylgruppe oder ein Fluoratom und X₂ ein Wasserstoffatom
- oder X₁ ein Wasserstoffatom und X₂ eine Hydroxylgruppe oder ein Fluoratom
- 30 oder X₁ eine -OC(O)R₅-Gruppe und X₂ ein Wasserstoffatom
- oder X₁ ein Wasserstoffatom und X₂ eine -OC(O)R₅-Gruppe bedeuten, und
- Z ein aromatisches Ringsystem darstellt.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,
worin R₃ oder R₄ Wasserstoff bedeuten,.
X₁ und X₂ gemeinsam eine Carbonylgruppe,
oder X₁ eine Hydroxylgruppe oder ein Fluoratom und X₂ ein Wasserstoffatom
5 oder X₁ ein Wasserstoffatom und X₂ eine Hydroxylgruppe oder ein Fluoratom
oder X₁ eine -OC(O)R₅-Gruppe und X₂ ein Wasserstoffatom
oder X₁ ein Wasserstoffatom und X₂ eine -OC(O)R₅-Gruppe bedeuten, und
Z ein heteroaromatisches Ringsystem darstellt.
4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin die Stereochemie in der 20-Position in der
10 unnatürlichen 20-epi-Konfiguration vorliegt.
5. Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1,
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-
1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-
15 1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-
1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-
1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-
20 5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-
1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-
dien-24a-on
25 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-
1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-
1,3,24a-triol (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-
secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
30 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-
dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-
dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-
35 secochola-5,7-dien-24a-on
(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-
trien-1,3,24a-triol

- (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
- 5 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-
- 10 dien-24a-on
(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-Thien-2-yl-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol (7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-Thien-2-yl-24a-
- 15 homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol (7E)-(1R,2S,3R)-24a-Thien-2-yl-1,2,3-trihydroxy-24a-homo-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-
- 20 1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- 25 (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
(7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-
- 30 dien-1,2,3,24-tetrol
(7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol
(7E)-(1R,2S,3R)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-1,2,3-trihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- 35 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(5-Ethylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(5-Ethylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

- (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-[5-(2-Hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-[5-(2-Hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 5 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-[5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 10 (7E)-(1R,3R)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Benzofuran-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Benzofuran-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 15 (7E)-(1R,3R)-24a-(Benzofuran-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 20 (7E)-(1R,3R)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 25 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- 30 (7E)-(1R,3R)-1-(1,3-Dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl)-3-[[4-methoxyphenyl)methoxy]-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
(7E)-(1R,3R)-1-(1,3-Dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl)-3-hydroxy-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 35 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on

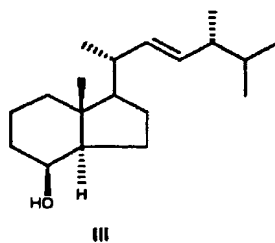
- (7E)-(1R,2R,3R,24aR)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24a-tetrol
(7E)-(1R,RS,3R,24aS)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24a-tetrol
- 5 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Trifluormethylphenyl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Trifluormethylphenyl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-trifluormethylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- 10 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- 15 (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- 20 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
- 25 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 30 (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- 35 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on

- (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Oxazol-4-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Oxazol-4-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(oxazol-4-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
(7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-
5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-
5,7-dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-
secochola-5,7-dien-24a-on
10 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-
5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-
5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-
15 secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-
triol
(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-
triol
20 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-
trien-24-on
(7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-
dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-
25 dien-1,3,24a-triol
(7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-
secochola-5,7-dien-24a-on
(5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-
5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
30 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-
5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-
secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-
35 triol
(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-
triol

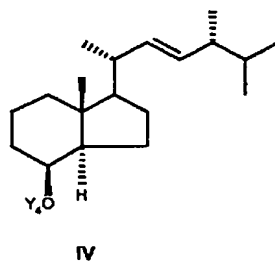
- (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
- (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 5 (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
- (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- 10 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
- 15 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
- (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
- (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
- 20 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
- (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
- (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
- 25 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
- (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
- (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
- (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
- 30 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
- (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3-diol
- 35 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3-diol
- (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol

- (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,24*aS*)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol
- (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 5 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24a-(2,2-Dimethylpropanoyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24a-(2,2-Dimethylpropanoyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
- 10 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-2-Brom-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß
- 15 Anspruch 1, worin Q C₂-C₅ Alkyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel III



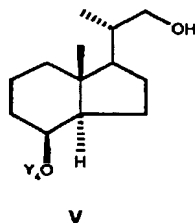
durch Einführung einer Schutzgruppe Y₄ in eine Verbindung der Formel IV



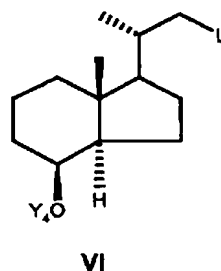
20

worin Y₄ eine Trialkylsilylschutzgruppe, eine gemischt arylalkylsubstituierte Silylschutzgruppe, eine Tetrahydropyranyl- oder eine Tetrahydrofuranylschutzgruppe bedeutet,

durch oxidative Spaltung der Doppelbindung in eine Verbindung der allgemeinen Formel V



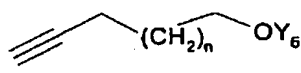
- überführt wird,
 5 der Alkohol durch Einführen einer beliebigen Fluchtgruppe L in eine Verbindung der allgemeinen Formel VI überführt wird,



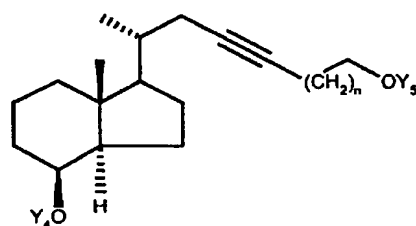
worin

L eine beliebige Abgangsgruppe bedeutet und

- 10 Y₄ eine Trialkylsilylschutzgruppe, eine gemischt arylalkylsubstituierte Silylschutzgruppe, eine Tetrahydropyranyl- oder eine Tetrahydrofuranylschutzgruppe darstellt, mit einem Alkinol der Formel



- 15 worin Y₅ eine Tetrahydropyranylgruppe oder eine Benzylgruppe darstellt, und n die Ziffern 0,1,2,3 bedeutet, das mit einer geeigneten Base wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Butyllithium, Natriumhydrid, deprotoniert wird, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VIIb



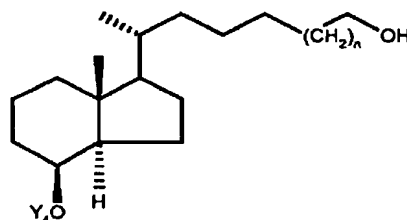
VIIb

worin

Y_5 die angegebenen Bedeutung hat, umgesetzt wird,

in beliebiger Reihenfolge die Dreifachbindung hydriert und gegebenenfalls die noch

- 5 vorhandene Schutzgruppe Y_5 in üblicher Weise gespalten wird, um die Verbindung der allgemeinen Formel VIIIb zu erhalten,

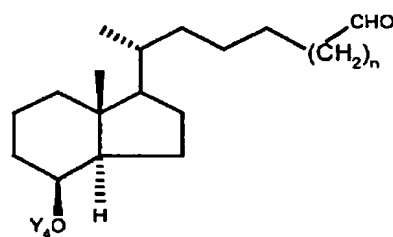


VIIIb

deren freie Hydroxygruppe dann mit geeigneten Oxidationsmitteln wie

Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Swern-Oxidation, Collins-Oxidation,

- 10 in den Aldehyd der allgemeinen Formel IXb überführt wird,

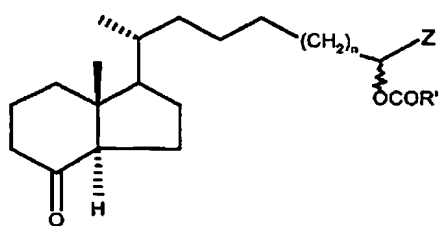


IXb

der durch Umsetzung mit einem Nukleophil Z' , das eine beliebige nukleophile Form der oben definierten Reste Z darstellt, Überführen der freien Hydroxygruppe in eine Gruppe

$OCOR'$ mit R' in der Bedeutung von C_1 - C_5 -Alkyl, Abspalten der Schutzgruppe Y_4 und

- 15 Oxidation der freien Hydroxygruppe in das Keton der allgemeinen Formel XIIIb

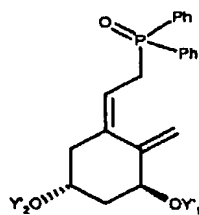


XIIIb

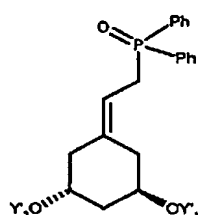
überführt wird,

das dann in üblicher Weise durch Wittig-Reaktion mit einem der bekannten Phosphonate

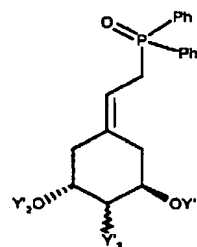
5 der Formeln XIV, XV oder XVI



XIV



XV

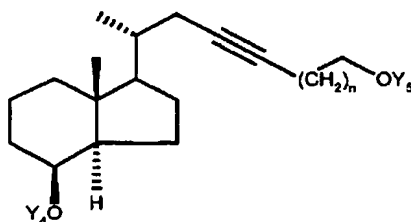


XVI

nach Abspalten der Schutzgruppen in eine Verbindung der allgemeinen Formel I

10 überführt wird.

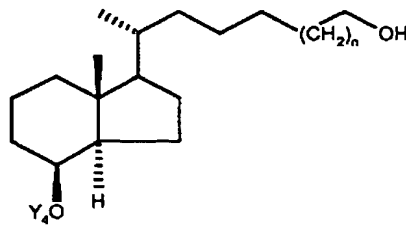
7. Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln VIIb



VIIb

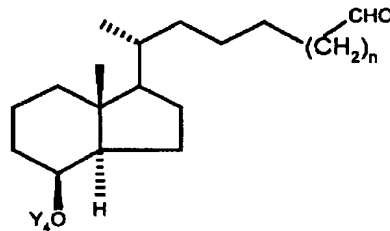
VIIIb,

128



VIIIb

und IXb

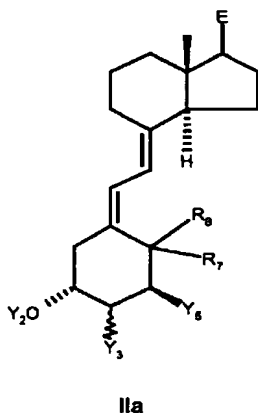


IXb

- 5 gemäß dem Verfahren nach Anspruch 5,
wobei die Reste Y_4 , Y_5 und n die dort angegebenen Bedeutungen haben.
8. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen und Trägerstoffen.
9. Verwendung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1
- 10 zur Herstellung von Arzneimitteln.
10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Hyperproliferation und fehlende Zelldifferenzierung, gekennzeichnet sind. (z.B. hyperproliferative Erkrankungen der Haut: Psoriasis, Pitiriasis subia pilasis, Akne, Ichthyosis; Pruritus; Tumorerkrankungen und Präkanzerosen: Darmtumore, Mammakarzinom, Lungentumore, Prostatakarzinom, Leukämien, T-Zell-Lymphome, Melanome, Betazell
- 15 Karzinom, Squamous Carcinoma, aktische Keratosen, Cervixdysplasien, metastatisierende Tumore jeglicher Art)
11. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Störung des Gleichgewichts des Immunsystems gekennzeichnet sind (z.B.
- 20 Ekzeme und Erkrankungen des atopischen Formenkreises und entzündliche Erkrankungen: rheumatoide Arthritis, Atemwegserkrankungen wie Asthma, Autoimmunerkrankungen wie multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ I, Myasthenia gravis, Lupus

erythemadodes, Sklerodermie, bullöse Hauterkrankungen wie Pemphigus, Pemphigoid, Abstoßungsreaktionen bei autologen, allogenen oder xenogenen Transplantaten sowie AIDS)

12. Verwendung nach Anspruch 10 in Kombination mit anderen immunsuppressiv wirksamen Stoffen wie Cyclosporin A, FK 506, Rapamycin und Anti-CD4-Antikörpern.
13. Verwendung nach Anspruch 9 zur Therapie von sekundärem Hyperparathyreoidismus und renaler Osteodystrophie sowie Diabetes mellitus Typ II.
14. Verwendung nach Anspruch 9 zur Beschleunigung der Wundheilung bei topischer Applikation sowie zur Behandlung von Hautalterung oder medikamentös induzierter Hautatrophie.
15. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Erkrankungen, die mit gestörtem Haarwachstum einhergehen, zur Unterstützung des physiologischen Haarwachstums.
16. Verwendung nach Anspruch 9 zur Therapie und Prophylaxe der senilen Osteoporose, der postmenopausalen Osteoporose, der steroidinduzierten Osteoporose und zur beschleunigten Einheilung von Gelenkplastiken.
17. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems.
18. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, die die Calcitriol-Wirkung antagonisieren, nach Anspruch 9 zur Therapie und Prophylaxe der Arteriosklerose, zur Therapie von Hypercalcämien, zur Fertilitätskontrolle, bei AIDS, als Immunstimulantien, bei Hirsutismus und granulomatösen Erkrankungen.
19. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Iia



25

worin

E eine beliebige Seitenkette bedeutet,

R_7, R_8 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, oder gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe oder einen Cyclopropylring bedeuten,

5 Y_2 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe $-(CO)R_5$ bedeutet,

Y_3 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Gruppe $-O(CO)R_5$ oder eine OR_5 -Gruppe bedeutet,

wobei

10 R_5 für einen aliphatischen C_1-C_{12} Alkylrest, der gegebenenfalls unterbrochen ist von 1-2 Sauerstoffatomen, 1-2 Schwefelatomen und/oder 1-2 NH-Gruppen und/oder gegebenenfalls substituiert ist durch 1-2 Hydroxygruppen, 1-2 Aminogruppen, 1-2 SH-Gruppen, 1-2 COOH-Gruppen und/oder 1-2 Phenylgruppen, oder für einen aromatischen Rest mit 5 bis 12-C-Atomen steht,

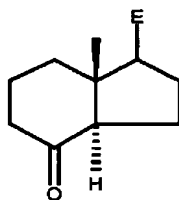
15

Y_5 ein Fluoratom, eine $(CH_2)_n-OH$ Gruppe oder eine $(CH_2)_n-O(CO)R_5$ -Gruppe bedeutet,

wobei $n = 0$ bis 4 bedeutet.

20 und gegebenenfalls vorhandene Hydroxygruppen gegebenenfalls geschützt vorliegen, dadurch gekennzeichnet, daß

ein Keton der allgemeinen Formel XIIIc

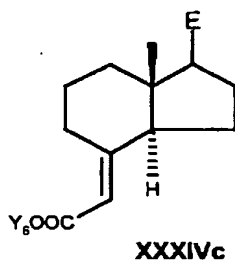


XIIIc

worin

25 E eine beliebige Seitenkette bedeutet, und gegebenenfalls vorhandene Ketogruppen und/oder Hydroxygruppen geschützt vorliegen, durch Umsetzung mit Trimethylsilylessigester in Gegenwart einer Base wie z.B. n-

Butyllitium oder Lithiumaluminiumhydrid oder mit einem geeigneten Wittigreagenz in einem aprotischen Lösungsmittel wie Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan in eine Verbindung der allgemeinen Formel XXXIVc

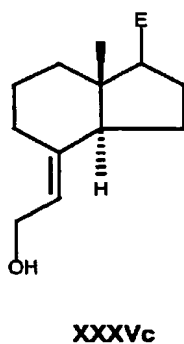


5

worin

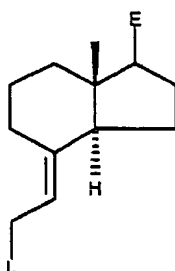
Y_6 eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, eine Benzylgruppe, oder eine Phenylgruppe bedeutet, überführt,

- 10 die Estergruppe durch Reaktion mit einem Reduktionsmittel wie Dibah, Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder RedAl in Hexan, Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan in den Allylalkohol der allgemeinen Formel XXXVc



überführt,

- 15 den Allylalkohol in an sich bekannter Weise in eine Verbindung der allgemeinen Formel XXXVc

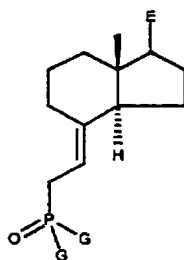


XXXVc

worin

L jede beliebige Abgangsgruppe bedeutet (Halogen, Mesylat, Tosylat, Triflat, Nonaflat), überführt,

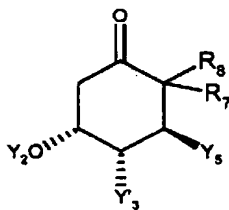
- 5 die isoliert oder gegebenenfalls in situ erzeugt und sofort weiter umgesetzt wird zu einem Wittig Reagenz der allgemeinen Formel XXXVIc,



XXXVIc

worin

- 10 G eine C₁-C₁₀-Alkylgruppe, eine C₁-C₁₀ Alkoxygruppe, einen Phenylrest oder einen Phenoxyrest bedeutet,
das dann anschließend unter bekannten Bedingungen mit einem Keton der allgemeinen Formel XXXIIIc



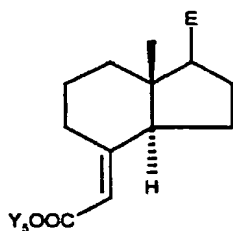
XXXIIIc

worin

Y'_3 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine geschützte Hydroxygruppe, eine Gruppe $-O(CO)R_5$ oder eine OR_5 -Gruppe bedeutet, und Y_5 , R_7 und R_8 die oben angegebene Bedeutung haben,

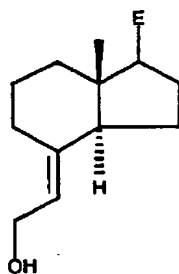
- 5 umgesetzt wird und falls gewünscht, Schutzgruppen abgespalten werden.

20. Zwischenprodukte des Verfahrens gemäß Anspruch 8 der allgemeinen Formeln XXXIVc,



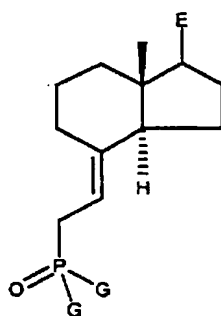
XXXIVc

- 10 XXXVc



XXXVc

und XXXVIc



XXXVIc

worin E und G die oben angegebenen Bedeutungen haben.